

FACULTE DE MEDECINE
SAINT-ANTOINE
UNIVERSITE PARIS VI

ANNEE 1971
—

THESE

N^o
—

85

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Jean TICHET

Né le 8 novembre 1942 à PARIS

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**L'INSULINEMIE DANS LA PERIODE D'INSTALLATION
DU DIABETE INFANTILE ET JUVENILE**

Président : M. LESTRADET, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

**FACULTE DE MEDECINE
SAINT-ANTOINE
UNIVERSITE PARIS VI**

ANNEE 1971

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Jean TICHET

Né le 8 novembre 1942 à PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**L'INSULINEMIE DANS LA PERIODE D'INSTALLATION
DU DIABETE INFANTILE ET JUVENILE**

Président : M. LESTRADET, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

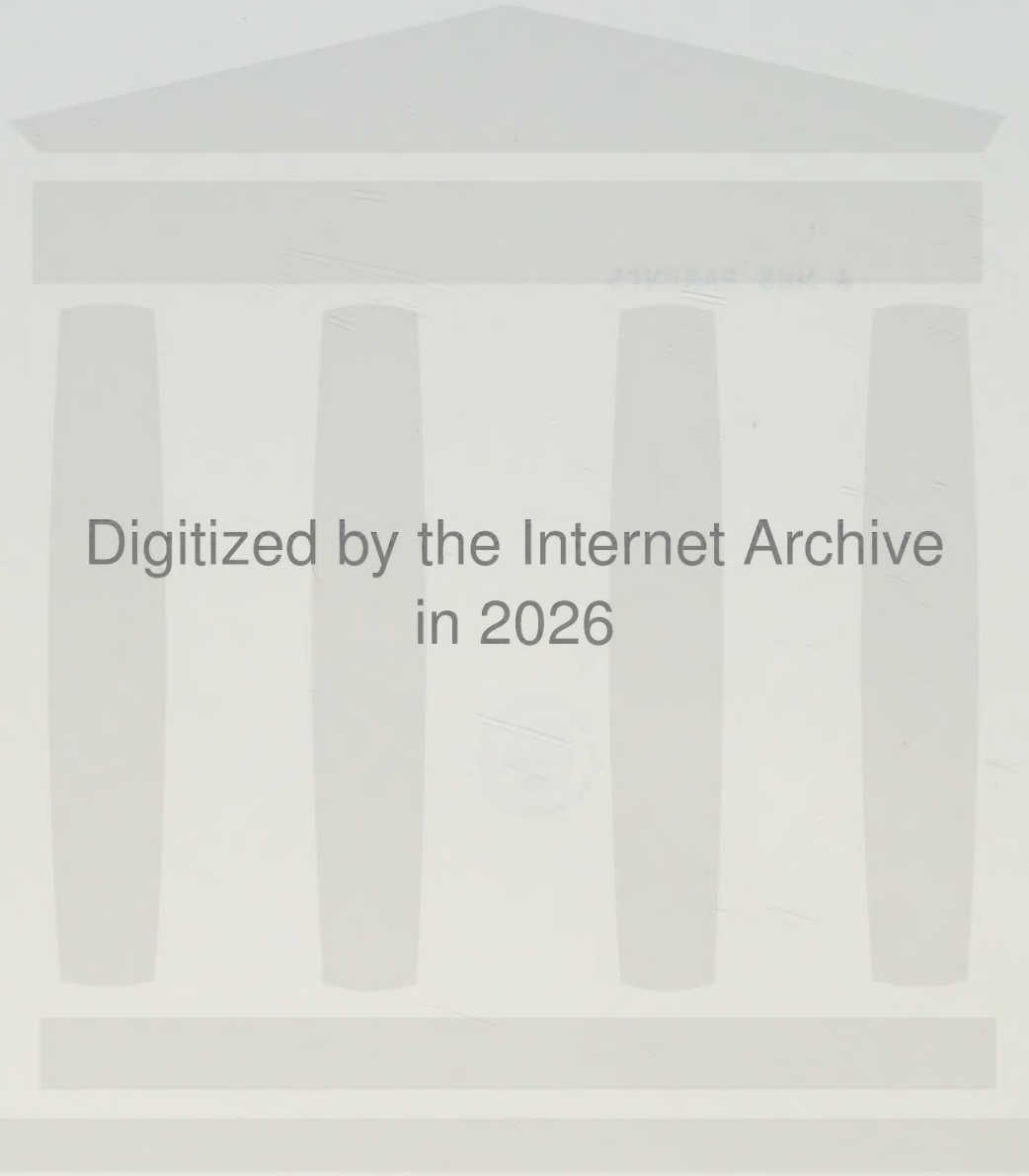


A MES PARENTS

à mes parents

à mes parents

à mes parents



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550410_0030

A TOUS MES AMIS

leur qualité et leur nombre sont
ma fierté et ma joie

A mon maître,

Le Professeur Henri LESTRADET

Ce travail qui lui doit tant est chargé
de gratitude pour le passé et le présent
ainsi que d'espoir et de détermination
pour la suite d'une collaboration toute
dévouée qu'il a permise et encouragée.

A Monsieur le Docteur Pierre GRENET,

Médecin des Hôpitaux de PARIS,

qui m'a le premier fait apprécier la
médecine infantile, puis m'a guidé pour
y participer de façon si passionnante,
en témoignage de respectueux dévouement.

A tous les médecins à qui je dois d'aimer ce métier :

Monsieur le Professeur FAUVERT

Monsieur le Professeur GAUTHIER

Monsieur le Professeur VERNES †

Monsieur le Professeur Agrégé de PAILLERETS

Monsieur le Professeur Agrégé BADOUAL

Monsieur le Docteur FREJAVILLE

Messieurs les Médecins du

Centre Hospitalier de PAU

qui m'ont guidé au temps de mon internat.

A tous les membres de l'équipe du
" Groupe de Recherche sur le diabète et la nutrition chez l'enfant "
(I.N.S.E.R.M. U.83)

Ceux qui ont pris part à ce travail :

Madame le Docteur I. DESCHAMPS, attachée de recherche au C.N.R.S.
qui m'y a fait faire mes premières
armes... et les suivantes.

Mademoiselle le Docteur H. LUDWICZAK, boursière du Gouvernement
français, Clinique de Pédiatrie de
l'Académie de Médecine de VARSOVIE,
qui a participé avec tant de compé-
tence, de modestie et de gentilles-
se à ce travail pendant son séjour
parmi nous.

Mesdames D. CUNIN et F. SELZ, techniciennes, avec mon amitié.

Ceux qui se sont joints à nous depuis :

Monsieur J.F. DESJEUX, Interne des Hôpitaux de PARIS

Monsieur P. SASSIER, Externe des Hôpitaux de PARIS

Monsieur B. GIRON, Etudiant en Médecine

Mademoiselle C. BESSARD, technicienne

Aux enfants de l'AIDE AUX JEUNES DIABETIQUES,

ceux dont il est question dans les pages qui
suivent et tous les autres.

A Monsieur le Docteur J. BESSE

Aux Médecins et au Personnel d'encadrement de l'A.J.D.

en témoignage de
Joyeux Attachement

La généralisation des dosages hormonaux par les méthodes radio-immunologiques nées des travaux de BERSON et YALOW lève progressivement les doutes qui demeuraient, il y a dix ans, sur les mécanismes de régulation endocrinienne et leurs déviations pathologiques. Néanmoins ces progrès sont laborieux et lents tant est complexe la machine humaine, puissant l'attachement aux idées reçues et indispensable la prudence pour autoriser nos certitudes.

La compréhension du diabète sucré, un moment simplifiée à la fin du XIXème siècle par la découverte des effets diabétogènes de la pancréatectomie expérimentale, puis par celle de l'insuline il y a cinquante ans, a vu se dresser de nouveaux points d'interrogation : les questions étaient d'ordres chimique, biologique, diagnostique et thérapeutique, sans compter l'aspect pronostique qui leur est étroitement lié :

- chimique : isolement, purification puis synthèse de la molécule d'insuline. Ces problèmes sont en grande partie résolus grâce à SANGER qui en établit la formule et aux trois équipes de AACHER, PEKIN et BROOKHAVEN qui en réalisèrent la même année la synthèse in vitro.

- biologique : synthèse in vivo, stockage et libération de l'insuline, différents stimuli responsables de la sécrétion, antagonistes, inhibiteurs... mode d'action au niveau des organes-cibles.

- diagnostique : définition d'un cadre nosologique précis et méthodes d'investigation aptes à y faire entrer les sujets qui

y ont leur place... et eux seuls.

- thérapeutique : l'arsenal thérapeutique longtemps limité au seul régime restrictif s'est successivement enrichi de l'insuline puis des sulfamides hypoglycémiants et des biguamides, enfin des progrès de la diététique et de la surveillance biologique.

Ce bref préambule justifie les trois parties de ce travail :

1°) Le point sur l'insuline au début de 1971.

2°) L'insulinémie dans la phase d'installation du diabète de l'enfant et de l'adolescent, ce qui constitue la partie originale de ce travail.

3°) Discussions et controverses sur le diabète sucré et son étude.

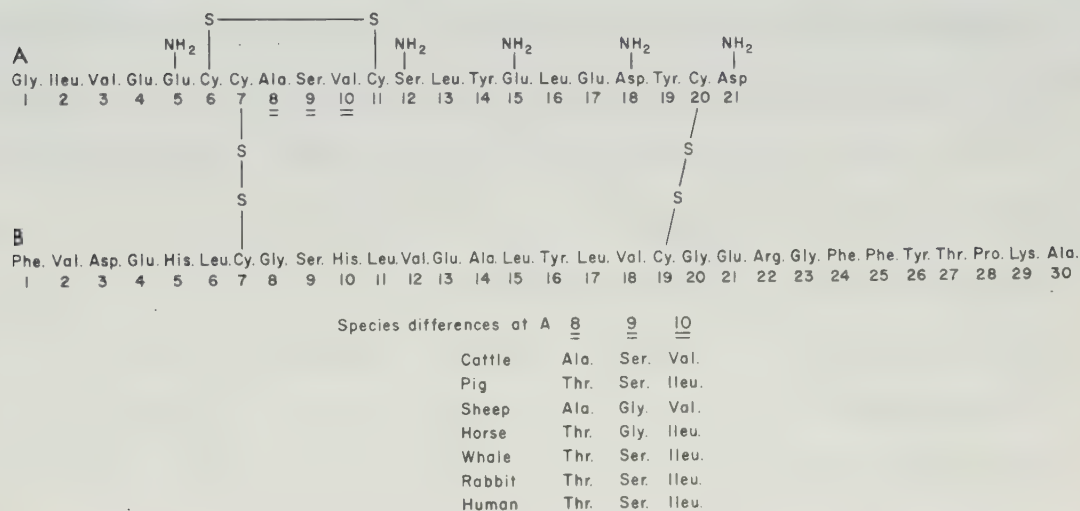
o

o o

L'INSULINE (8,95)

=====

Telle qu'elle a été définitivement reconstituée par SANGER (1960) (88) la formule de l'insuline se présente comme la juxtaposition de deux chaînes, A composée de 21 acides aminés et B composée de 30 acides aminés, reliées par deux ponts disulfure S - S. Un troisième pont S - S relie les cystines en positions 6 et 11 de la chaîne A.



d'après SANGER (88)

au total 51 acides aminés, soit un poids moléculaire très voisin de 6 000.

Cette structure double est commune à toutes les espèces

animales avec cependant quelques différences dans la séquence des acides aminés dont les plus importantes portent sur les 6 amino-acides enjambés par le pont S - S de la chaîne A.

On a tout d'abord pensé que les cellules pancréatiques β synthétisaient séparément les deux chaînes A et B, dont on a pu constater par ailleurs qu'elles sont totalement dépourvues d'activité insulinique une fois disjointes par hydrolyse des ponts S - S et que leur jonction constituait précisément leur mode d'activation au moment de la sécrétion. Cette thèse soutenue notamment par HUMBEL (1965) (42) et LAZAROW n'est pas sans intérêt puisque les trois équipes qui parvinrent les premières à synthétiser l'insuline adoptèrent toutes trois un tel protocole expérimental : synthèse séparée des deux chaînes, puis liaison par les deux ponts.

Mais, depuis les travaux de STEINER (1967) (92) cette structure double apparaît, avec de plus en plus de certitude, comme le résultat de l'amputation d'une molécule plus grosse de 84 acides aminés (81 chez le boeuf, 84 chez le porc) (15) qu'il nomme "proinsuline" de poids moléculaire voisin de 9 100. Quelles sont les raisons expérimentales qui militent en faveur de l'existence et du rôle de ce précurseur ?

- sa découverte dans les produits de synthèse de cellules d'adénome langerhansien.

- l'existence de réaction immunologique croisée avec l'insuline en présence d'anticorps anti-insuline alors que ces parentés immunologiques, si elles existent, avec les chaînes A et B

séparées par hydrolyse sont beaucoup moins importantes.

- surtout, la possibilité de donner naissance à l'insuline à partir de cette proinsuline par des actions aussi simples que celle de la trypsine, et ce avec un excellent rendement.(15).

- par la suite, la mise en incubation de pancréas animaux dans des bains contenant des acides aminés marqués a montré que ce composé "proinsuline" apparaissait dans le milieu avant l'insuline elle-même.

- en outre, lorsqu'après rupture des ponts S - S de la proinsuline (action de l'urée et du mercapto éthanol) et obtention ainsi d'une seule longue chaîne linéaire on recrée les conditions d'apparition de liaisons S - S entre les cystines, ces ponts se forment dans la plupart des cas entre les cystines correspondantes aux acides aminés 7 des chaînes A et B et 20 et 19 des mêmes chaînes A et B avec un rendement de l'ordre de 60 à 70 %, ce qui correspond donc à une forme thermodynamiquement stable. Par contre, la même expérience de dénaturation suivie d'une renaturation pratiquée non plus sur la proinsuline mais sur l'insuline aboutit à un rendement inférieur à 5 % en insuline ; la chance de dimérisation correcte des chaînes A et B séparées est donc faible.

- on peut encore ajouter que, si les insulines des différents espèces animales possèdent de grandes parentés de structure et donc de réactions immunologiques, il n'en va pas de même des proinsulines respectives qui ne manifestent que peu de similitudes immunologiques (85) entre elles ce qui a comme double conséquence,

sur le plan théorique de faire supporter à la chaîne de liaison entre A et B (connecting peptid) une forte détermination antigénique spécifique et sur le plan pratique, d'obliger l'expérimentateur à utiliser dans les dosages des anti-sérums spécifiques de l'espèce.

Quant au mécanisme de protéolyse in vivo nécessaire à la transformation de la proinsuline en insuline il demeure encore obscur. Tout au plus peut-on en fixer le lien vraisemblablement dans l'appareil de Golgi et en a-t-on une chronologie grossière par rapport au stimulus : cette transformation commence alentour de la première heure et atteint son maximum au cours des deuxième et troisième heures, du moins in vitro (HOWELL et TAYLOR (41) ; STEINER (55)). Cette activation de la proinsuline a donc habituellement lieu à l'intérieur même de la cellule β pancréatique, et là seulement. En effet l'adjonction de proinsuline au milieu de culture de cellules insulaires in vitro ne modifie en rien le rendement de la production d'insuline (45).

On est en droit d'imaginer l'existence d'un système couplé assurant simultanément la transformation de la proinsuline en insuline et le stockage de cette dernière. Il n'est en effet pas logique d'imaginer l'insuline libre dans le cytoplasme, ne serait-ce qu'en raison de ses propriétés protéolytiques.

Actuellement, la molécule de proinsuline semble bien admise. Mais sa place dans la pathologie est encore à explorer. Ce qui est certain c'est que son apparition dans le milieu extra-

cellulaire en quantité relativement importante par rapport à l'insuline n'est qu'exceptionnelle (84). Nous avons déjà signalé le cas des rares adénomes langerhansiens sécrétant (61). On peut en rapprocher celui des stimulations expérimentales maxima de l'insulino-sécrétion (administration simultanée de glucose, tolbutamide, glucagon et acides aminés par exemple).

D'ailleurs la proinsuline ne possède qu'une faible action insulin-like (15 % environ) (92) et n'est, répétons-le, pas transformée, ou très peu, en insuline en dehors des cellules β chez l'individu normal. En outre SHAW et CHANCE (89) ont démontré que l'action de la proinsuline de porc, in vitro, sur le tissu adipeux et le diaphragme de rat n'est pas directe et se fait par l'intermédiaire d'un produit de dégradation partielle de la proinsuline, qui n'est peut-être autre que l'insuline.

Le stockage de l'insuline se fait dans des petits sacs dont l'enveloppe est membranaire. La forme de ces granulations de sécrétion varie d'ailleurs avec l'espèce sans qu'on en connaisse d'explication. Ce qui, par contre, est extrêmement probable, c'est le rôle du zinc dans le stockage et la libération de l'insuline préformée (9,67,68,86). La constatation d'une forte concentration de ce métal au niveau des grains de sécrétion laisse envisager que l'insuline y pourrait être sous une forme d'insuline-zinc cristallisée. Il reste à opérer cette reconnaissance à l'échelon moléculaire. Par parenthèse, et sans y voir la justification absolue de l'emploi de l'insuline au zinc en thérapeutique on ne peut pas ne

pas faire le rapprochement en souhaitant que la biologie en comprenant mieux ces mécanismes physiologiques permette le perfectionnement de nos moyens thérapeutiques en la matière.

La libération de l'hormone sous forme active dans le milieu extra-cellulaire correspond à un phénomène d'émiocytose : les granulations contenant l'insuline migrent de l'appareil de Golgi où s'est effectuée toute la synthèse de l'insuline et sa mise en sac vers la périphérie de la cellule et, sous l'effet de stimuli variés le contenu du sac membranaire est déversé dans le milieu extérieur cependant que l'enveloppe phospholipidique est intégrée à la membrane cellulaire de même nature chimique (59).

Le nombre et la nature de ces stimuli susceptibles de provoquer ou d'accroître l'insulino sécrétion ne sont pas complètement connus ou unanimement acceptés. Le stimulus habituel et fondamental est le glucose ou plus justement l'élévation de la concentration en glucose du milieu extra-cellulaire. Cette élévation de la teneur du milieu en glucose que reflète fidèlement la glycémie agit à la fois sur la libération de l'insuline préalablement stockée et sur la synthèse d'insuline.

Il n'en est pas obligatoirement de même pour les autres stimuli connus : glucagon, sulfamides hypoglycémiants, acides aminés, pneumogastriques, stimuli digestifs (16) etc... Tous ces stimuli sont expérimentalement capables de provoquer une libération d'insuline par les îlots de LANGERHANS. Mise à part la faculté de certains de jouer sur la glycémie et par là secondairement sur la

synthèse d'insuline, il n'est pas prouvé que leur action propre au niveau de la cellule β intervienne dans les fonctions de synthèse de façon comparable à l'hyperglycémie.

D'ailleurs le mode d'action de ces différents stimuli est très mal connu, pour autant qu'il soit unique. En tout état de cause, la sécrétion d'insuline est directement dépendante de l'apport énergétique à la cellule β : le blocage des pompes à sodium que ce soit par l'ouabaïne ou l'incubation en milieu désodé empêche immédiatement cette sécrétion, même avec une forte concentration en glucose (70).

A l'opposé, certaines substances sont capables de s'opposer à la sécrétion d'insuline. C'est principalement le cas de l'adrénaline (et la nor-adrénaline) qui apparaît dès ce stade comme l'antagoniste principal de l'insuline, comme elle le sera aux niveaux hépatique et périphérique (4,11,80,81). Une autre substance, pharmacologique celle-ci, inhibe la sécrétion d'insuline et peut-être son action : le diazoxide (87), qui trouve un emploi en thérapeutique dans les hyperinsulinismes pathologiques.

L'insuline déchargée dans le système porte gagne le foie où elle exerce une première action fondamentale : contrairement aux autres cellules de l'organisme l'hépatocyte possède, en effet, une membrane cellulaire suffisamment perméable pour que l'insuline la franchisse et intervienne directement dans le métabolisme glucidique intra-cellulaire (5,62). Cette action consiste à induire la synthèse d'un ou plusieurs enzymes hépatiques : glycogène,

synthétase, hexokinase, phosphofructokinase, pyruvatekinase, glucose-6-phosphate, déshydrogénase et malicodéshydrogénase. Cette liste qui ne prétend même pas être exhaustive donne une idée de la complexité de la régulation métabolique hormonale au niveau hépatique. Il est possible de mettre en évidence à ce niveau une inhibition des effets de l'AMP cyclique (inhibition de l'activité phosphorylasique) que GLINSMANN et MORTIMORE (36) attribuent plus volontiers à une augmentation du catabolisme de l'AMP qu'à une réduction de sa synthèse. Dans le même sens les récents travaux de EXTON (29) et JEFFERSON (48) amènent à concevoir une régulation hormonale de l'AMP cyclique hépatique où joueraient d'une part le glucagon ainsi que le sympathique et l'adrénaline, et d'autre part l'insuline. A l'appui de cette conception ils démontrent que l'insuline abaisse la production d'AMP induite par le glucagon ou l'adrénaline, du moins à faible dose (à forte dose de glucagon l'insuline n'entraverait guère la glycolyse hépatique - GLINSMANN (36) et EXTON (29) -). Identiquement la perfusion du foie par un sérum anti-insuline provoque une élévation progressive de l'AMP cyclique hépatique, effet supprimable par la perfusion ultérieure d'insuline. Enfin MENAHAN et WIELAND (69) rapportent que l'insuline freine les effets du glucagon dans les trois voies de la néoglycogénèse, de l'uréogénèse et de la céto-génèse hépatiques.

De toute façon le bilan de l'action de l'insuline dans le foie se résume en une augmentation du stock glycogénique du foie et une diminution de la néoglycogénèse hépatique.

Une part importante de la sécrétion insulinique du pancréas ne ressort pas du foie ; en effet, il existerait une enzyme protéolytique hépatique ("l'insulinase" de MIRSKY (71)) capable d'hydrolyser peut-être la moitié de l'insuline qui parvient au foie. Celle qui, échappant à ce sort, gagne la circulation générale qui la mènera vers les cellules périphériques insulino sensibles, c'est-à-dire essentiellement les tissus adipeux et musculaire.

Le mode de transport de l'insuline dans le sérum est beaucoup moins bien élucidé que celui des hormones stéroïdes par exemple, pour lesquelles on possède maintenant une somme de travaux témoignant de l'existence de protéines porteuses plus ou moins spécifiques de chaque hormone, une fraction importante de celle-ci étant liée à cette protéine spécifique ; une fraction plus faible l'étant soit à des protéines porteuses d'autres hormones, soit de façon encore moins spécifique à des albumines ; enfin une dernière fraction, quantitativement très faible le plus souvent est libre et seule active.

Pour l'insuline on ne connaît à ce jour aucun transporteur spécifique et il semble peu probable qu'il en existe un. Par contre il est certain que l'insuline contracte des liaisons relativement labiles avec les protéines sériques et essentiellement les albumines. Existe-t-il une fraction libre totalement et qui, dans ce cas, serait vraisemblablement la seule active ? Quelle proportion représenterait-elle par rapport à l'insulinémie totale ?

La plupart des questions dans ce domaine sont encore sans réponse.

Il est cependant un fait de constatation quotidienne : les diabétiques traités à l'insuline animale développent tous selon notre expérience personnelle, ou presque tous selon certains auteurs des anticorps anti-insuline circulants. Or il n'est heureusement qu'exceptionnel de voir se développer chez eux une résistance à l'insuline liée à ces anticorps plasmatiques. Et pourtant, du moins in vitro ces anticorps sont parfaitement aptes à se lier avec l'insuline de façon stable. Il faut donc admettre que cette liaison immunologique entrave peu ou pas l'activité de l'hormone.

De même lors des rémissions assez fréquemment observées vers le 3ème mois du traitement insulinique, il y déjà dans le sérum du jeune diabétique une certaine quantité d'anticorps circulants. S'ils interfèrent dans nos dosages radio-immunologiques, en entravant considérablement l'emploi et l'interprétation, ils n'empêchent pas l'action de l'insuline endogène à nouveau secrétée.

Donc beaucoup d'incertitude également sur le mode de transport de l'insuline dans le sang.

Enfin, l'insuline parvient au niveau de la cellule périphérique. Si le mécanisme d'action de l'hormone demeure incomplètement élucidé on peut toutefois affirmer que :

- l'action de l'insuline se situe au niveau de la membrane cellulaire et pas à l'intérieur de la cellule (à l'exception déjà signalée de l'hépatocyte et de certaines cellules du tube

digestif et du tubule rénal). A l'appui de cette façon de penser l'action de l'insuline rappelons que son P.M. est d'environ 6 000. Or les molécules de cette taille ne pénètrent pas dans une cellule musculaire, par exemple, si ce n'est par un phénomène de pinocytose pour y être soumises aux enzymes protéolytiques intra-lysosomiales. Il s'agit d'une impossibilité d'ordre mécanique qui n'est pas du tout en contradiction avec l'action éventuelle de l'hormone in vitro sur des fractions cytoplasmiques isolées de broyats cellulaires. En entrant dans une cellule l'insuline y jouerait à coup sûr un rôle sur de nombreux systèmes enzymatiques, mais jusqu'à preuve du contraire elle n'y entre pas. Il n'est pas plus surprenant de constater avec FROMM (31) que la perfusion intestinale in vivo ou l'incubation d'intestin isolé in vitro avec de l'insuline modifie l'absorption des sucres. Au demeurant on ne trouve certainement pas d'insuline dans le liquide duodéno-jéjunal de l'homme normal ou même diabétique. Il s'agit là d'une action pharmacologique et non pas physiologique.

En outre si, au niveau hépatique, l'induction des enzymes de la glycogénogénèse présente un intérêt immédiat certain dans l'économie énergétique de l'organisme en cas d'hyperglycémie, au niveau des cellules périphériques intéressées, tous les enzymes responsables de l'utilisation du glucose, que ce soit d'abord et avant tout pour le transformer en glucose-6-phosphate, puis selon les cas en glycogène, CO₂, acétyl CoA, intermédiaires du Cycle de Krebs etc... tous ces enzymes sont en large excès dans la cel-

lule, à preuve la faible présence de glucose libre dans la cellule, y compris dans celle du diabétique insulino-dépendant.

Notons au passage qu'il n'est pas exclu de penser que dans certaines hyperglycémies avec insulinémie élevée ou normale comme le diabète gras, le trouble pathologique initial se situe précisément au niveau d'une ou l'autre de ces enzymes, entraînant une déviation métabolique vers les autres voies, production d'acides gras par exemple (32,33).

Enfin la théorie membranaire de l'action de l'insuline rend parfaitement compte et de l'action physiologique normale de l'insuline, et de ces déviations pathologiques en excès ou par défaut que sont les adénomes sécrétant et les diabètes insulinopri-
ves.

Que devient l'insuline quand elle a atteint les membranes des cellules-cibles ? Et d'abord combien de temps dure son action in situ ? Les étonnants travaux de KOSATA et al. (58) sur le métabolisme glucidique au décours immédiat de pancréatectomies totales expérimentales plaident en faveur d'une action de plusieurs heures

Nous avons suivi l'insuline à la sortie du pancréas, en partie détruite dans le foie, en partie fixée sur les cellules-cibles périphériques. Mais une fraction importante de l'insuline sécrétée échappe très vite à la circulation au passage dans le rein. En effet, le tiers environ de l'insuline présente dans l'artère rénale est filtrée dans le glomérule (29 % pour STIMMLER chez l'homme (13) ; 41 % pour RABKIN chez le chien (82)). On peut en

retrouver dans l'urine (52). Une bonne partie est sans doute reprise par le tubule proximal comme toutes les autres protéines de l'ultrat filtrat glomérulaire.

Que ce soit au niveau de l'hépatocyte, de la cellule tubulaire proximale sans doute, et peut-être au niveau périphérique l'inactivation de la molécule d'insuline est acquise dès lors que sont rompus les ponts S - S réunissant les chaînes A et B. Il est possible de trouver ces chaînes séparées dans le sang. Certains auteurs ont voulu leur faire jouer un rôle dans la pathogénie du diabète gras. Il semble à peu près unanimement reconnu aujourd'hui qu'il n'en est rien. Il est également certain que si ces chaînes isolées possèdent certaines réactions immunologiques croisées avec l'insuline active, par contre elles sont, l'une et l'autre, totalement dépourvues d'activité insulin-like.

o

o o

L'INSULINEMIE
DANS LA PHASE D'INSTALLATION DU DIABETE
DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT (65)

=====

Le diabète insulino-dépendant tel qu'on peut l'observer à la phase d'état réalisé en général chez l'enfant, l'adolescent ou le jeune adulte, mais parfois à un âge plus avancé trouve une explication physiologique satisfaisante dans la connaissance que nous avons à présent de l'insuline, de ses modes d'action et de sécrétion. Par ailleurs, les études histologiques ont depuis longtemps montré que le pancréas de sujets jeunes atteints de diabète sucré et morts d'une cause intercurrente quelques années après le début de leur maladie avaient tous un déficit langerhansien majeur (6,98). La thérapeutique trouve aussi satisfaction dans la compensation par une hormone sensiblement identique au point de vue chimique (insuline de boeuf, de porc, de poisson... et peut-être bientôt insuline humaine de synthèse ?) de la carence responsable du dysfonctionnement métabolique.

Certes il existe des diabètes difficiles à contrôler, instables. Par ailleurs on déplore souvent quelques accidents dans la conduite du traitement que ce soit en raison d'une erreur d'appréciation de la quantité d'insuline nécessaire soit, plus subtilement dans la répartition de cette insuline de remplacement au

cours du nycthémère. Des progrès sont encore possibles dans ces domaines ; la meilleure connaissance des besoins et des sécrétions insuliniques du sujet normal (24) et la mise au point éventuelle de nouvelles insulines de synthèse viendront accroître le confort du diabétique.

Par opposition à cette phase d'état, la phase d'installation du diabète insulino-dépendant pose des problèmes physiopathologiques plus obscurs. Comment se présente cliniquement ce diabète débutant ?

A l'extrême il nous est donné d'observer des diabètes d'installation brutale, massive : le jeune malade est vu d'emblée à un stade d'acido-cétose sévère avec une déshydratation importante voire déjà des signes neurologiques ou un coma. On apprend que quelques jours avant seulement l'enfant se portait parfaitement bien. L'heure n'est guère aux explorations longues et fatigantes. Tout au plus un prélèvement pratiqué en instaurant la réanimation d'urgence nous permet-il de constater que, dans ces cas, la carence en insuline endogène est constamment totale. Le mécanisme n'est pas pour autant démonté qui peut en quelques jours sidérer totalement les cellules β ; du moins, imagine-t-on facilement un processus viral ou immunologique ou toxique par exemple (pensons au diabète expérimental alloxanique) susceptible de réaliser un tel tableau en s'attaquant spécifiquement à un type de cellules à haute spécialisation.

A l'autre extrême on observe parfois chez des sujets d'un

certain âge traités depuis longtemps pour un diabète non insulino-dépendant, l'installation progressive d'une carence insulinique, participation pancréatique à un vieillissement cellulaire que connaissent bien d'autres organes, qu'il s'agisse du coeur, des vaisseaux, des muscles et, hélas, du tissu nerveux. On conçoit l'intérêt d'éviter à ce pancréas sénescant les variations brutales de stimuli par un régime diététique et de lui adjoindre éventuellement une insulino-thérapie d'appoint.

Mais entre ces extrêmes se situent la plupart des cas dont l'évolution vers la phase d'état va se faire en quelques semaines ou mois avec des tableaux cliniques parfois frustes et des signes biologiques à la limite de la normale. L'installation du diabète ne revêt pas toujours l'apparence d'un mal inexorable : très souvent on assiste dans les premiers mois à une ou plusieurs phases de "rémission" partielle ou même cliniquement totale, comme si une certaine récupération fonctionnelle du pancréas s'était opérée lui permettant de rejouer son rôle dans la régulation glycémique. Ceci concorde d'ailleurs avec les résultats des dosages d'insuline effectués pendant cette période chez ces jeunes diabétiques, dosages qui montrent une reprise de la sécrétion pancréatique (3,12,34,38,40,43,50) rarement normale mais souvent très nette, voire subnormale. Hélas ce mieux n'a qu'un temps et l'expérience prouve que la rechute se manifeste toujours après quelques semaines ou mois d'espoir.

Ainsi cette phase initiale du diabète qui nous intéresse

peut adopter une chronologie extrêmement variée qui complique les trois gestes du médecin :

- poser et affirmer le diagnostic :

devant quels signes cliniques et biologiques doit-on évoquer le diagnostic et puisque l'évolution en est inéluctable vers la carence globale en insuline endogène, à quel moment de l'évolution peut-on l'affirmer ?

- instituer une thérapeutique :

à partir du moment où le diagnostic est affirmé avec sa sanction thérapeutique à terme, est-il bon, mauvais ou indifférent d'avoir recours à l'insulino-thérapie avant qu'elle soit indispensable ?

- regrouper les éléments du pronostic :

y-a-t-il une corrélation entre la gravité de l'évolution ultérieure et, d'une part la rapidité d'installation du diabète, d'autre part la précocité du traitement substitutif ?

Sans prétendre apporter des réponses définitives à toutes ces questions, ce travail souhaite y contribuer.

L'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE ORALE

Le choix de cette épreuve pour explorer la réactivité pancréatique d'un sujet ne saurait reposer sur sa spécificité. En effet loin de refléter les seules réactions du pancréas endocrine à la stimulation glucidique, l'hyperglycémie provoquée per os superpose les conséquences de l'absorption digestive, de la reprise périphérique, du travail hépatique, de la régulation hormonale et hypothalamique enfin.

Les très nombreux facteurs tant physiologiques que pathologiques qui interviennent dans le profil de la courbe d'H.G.P. font de cet examen expérimentalement simple un outil extrêmement dangereux à manier. L'interprétation qui en est fréquemment donnée semble reposer sur une conception très finaliste de la glycorégulation qui ferait de l'homéostasie glycémique le but ultime de l'organisme. Tant que l'individu "tolère" une certaine charge glucidique sans sortir des normes glycémiques (sur lesquelles nous aurons l'occasion de revenir ci-après) il doit être considéré comme normal. S'il franchit ces normes il devient ipso facto diabétique à moins qu'il ne fasse un séjour chez les prédiabétiques si ses infractions sont moins patentes.

Le terme même de "tolérance glucidique" est extrêmement ambigu qui compare le glucose à un toxique, à un intrus alors que précisément il est et demeure l'élément indispensable au bon fonc-

tionnement cellulaire.

Reprenons brièvement les facteurs de variations de la courbe d'H.G.P.

- la rapidité du transit gastrique liée à la taille de l'estomac, à sa tonicité, à sa forme c'est-à-dire aussi à la position du sujet, intervient dans la vitesse d'absorption et se reflète en partie dans la partie initiale de la courbe d'H.G.P., pente du segment ascendant et hauteur de la flèche.

- la qualité et la vitesse de l'absorption intestinale : dans le cadre de l'épreuve d'H.G.P., la quantité de glucose ingéré mais aussi la dilution à laquelle il se trouve, le pH de la partie initiale de l'intestin (maximum d'absorption du glucose à pH = 6) et bien entendu l'état trophique de la muqueuse digestive sont des facteurs importants de modification de la même partie initiale de la courbe.

- le rôle du foie est très grand : non seulement il va capter au passage une part plus ou moins grande du glucose apporté par la veine porte mais selon qu'il diminuera ou non sa propre fourniture de glucose (néoglycogénèse) il favorisera l'élévation de la flèche et sa durée ou l'applatissage de la courbe.

- la reprise périphérique qui se reflète surtout dans la seconde partie de la courbe (portion descendante) est conditionnée par des facteurs multiples : facteurs constitutionnels : âge du sujet (60,76) (c'est-à-dire implicitement qualité de l'équipement enzymatique cellulaire, souplesse des facultés d'assimilation et

d'adaptation des tissus...), degré d'obésité (c'est-à-dire importance relative du tissu graisseux par rapport aux autres tissus) ; facteurs occasionnels également : activité physique des jours antérieurs (nombre, teneur en glucides et en lipides des repas). Cette dernière classe de facteurs nous amène à rappeler qu'en fait c'est tout l'équilibre endocrinien du moment qui se trouve remis en cause par une telle épreuve. Il n'est pas une hormone dont les taux ne soient bouleversés par une H.G.P. ou dont l'injection ne modifie le tracé de la courbe. En dehors de l'insuline entrent en jeu : les hormones stéroïdes qu'il s'agisse des gluco-corticoïdes qui au cours d'un hypercorticisme endogène (pathologique ou réactionnel) ou thérapeutique donnent à la courbe un aspect "diabétique", ou qu'il s'agisse des hormones sexuelles dont on sait depuis longtemps l'effet identique que l'imprégnation hormonale soit le fait d'une grossesse (statistiquement la glycosurie post-prandiale ou post-H.G.P. des femmes enceintes n'est pas pathologique) ou d'une thérapeutique (la fréquence récente des associations à visée anovulatoire (91) accroît ces cas de courbes perturbées dans le sens "diabétique") ; d'autres éléments hormonaux collaborent au profil de la courbe : ce sont principalement l'adrénaline (rôle de stress) dont on a vu à la fois l'effet hyperglycémiant et insulino-dépresseur, l'hormone de croissance, élevant simultanément la glycémie, l'insulinémie, les acides gras libres plasmatiques et dont on sait par ailleurs qu'elle est libérée sinon sécrétée pour des stimuli nombreux et peu spécifiques (stress, hypoglycémie

acides aminés....) Il faut encore laisser une place pour citer l'action du glucagon, des hormones thyroïdiennes, de la sensibilité et de la réactivité des centres diencéphalo-hypophysaires etc...

Ce bref rappel, au besoin facilement étayable par une abondante littérature française et étrangère, laisse envisager la multiplicité pathogénique, au moins théorique, des syndrômes hyperglycémiques traditionnellement regroupés sous le vocable de "diabète". Il explique que la seule hyperglycémie provoquée, si elle peut permettre d'affirmer par comparaison avec des normes correctement établies que la régulation glycémique est normale, ne permet pas de conclure pour autant à l'étiologie de la perturbation.

Il serait tentant de chercher à explorer les différents facteurs, ou du moins les principaux séparément. Mais ceci est impossible car ils sont tous intimement interdépendants les uns des autres. Que l'on songe par exemple que les glucocorticoïdes agissent à tous les niveaux de la régulation, sur toutes les sécrétions, tous les organes, mais pas pour autant de façon quantitativement identique chez tous les individus, ou chez le même individu à toute heure du jour (66).

Nous en sommes donc réduits à observer un exemple standardisé de régulation (l'H.G.P.) en analysant simultanément le plus grand nombre possible de facteurs de variations. Le principal et le plus directement en jeu est l'insuline.

Affirmer que la perturbation de l'hyperglycémie provoquée

est liée à un trouble de l'insulino-sécrétion ne sera possible que si on observe chez le même sujet :

- un trouble également significatif (par rapport à une population normale correctement étudiée) de la variation de la réponse insulinémique à l'H.G.P.

- une correction au moins grossière des symptômes par un traitement insulinique.

Avant de clore ce chapitre mentionnons encore que chez un sujet normal la courbe d'insulinémie au cours de l'H.G.P. suit celle de la glycémie dans ses variations. Nous aurons, dans les conclusions de ce travail, l'occasion de revenir sur les données chiffrées, mais, de l'avis général, ce parallélisme est le signe essentiel d'un bon fonctionnement pancréatique.

-o-o-o-

LE DOSAGE RADIO-IMMUNOLOGIQUE DE L'INSULINE

En dix ans, les méthodes de dosage radio-immunologique de l'insuline ont complètement détrôné les méthodes plus anciennes reposant soit sur son action hypoglycémiant chez l'animal, soit sur l'augmentation qu'elle produit de la consommation en glucose de tissus isolés (graisse épидидymaire et muscle diaphragmatique de rat).

Ce succès justifié par la plus grande sensibilité et la meilleure reproductibilité de ces méthodes radio-immunologiques n'a pas figé l'évolution de la recherche méthodologique. Après la méthode initialement décrite par YALOW et BERSON en 1960 (99), sont nées diverses techniques en découlant directement mais cherchant à obtenir bien sûr une précision encore meilleure et une économie de temps et de moyens techniques.

Nous allons brièvement reprendre la description de cette méthode pour la triple raison qu'elle fut la première, qu'elle contient les principes généraux des méthodes radio-immunologiques et qu'elle a été utilisée pour ce présent travail. Ensuite nous discuterons de son actualité et des avantages et inconvénients de ses principales concurrentes.

La méthode de dosage radio-immunologique de l'insuline de BERSON et YALOW (99)

L'injection au cobaye d'insuline humaine provoque chez

ce rongeur la fabrication d'anticorps circulants anti-insuline humaine.

L'incubation de ces anticorps en présence d'insuline humaine entraîne l'apparition dans le milieu de complexes anticorps-insuline.

Si l'on ajoute à une quantité constante d'anticorps une quantité croissante d'insuline, on parvient, dans la zone de saturation de l'anticorps par l'insuline à un équilibre entre complexes anticorps-insuline et insuline libre -équilibre régi par la loi d'action de masse- qui permet de considérer avec une bonne approximation expérimentale que la quantité de complexe formée varie pour toute nouvelle adjonction d'une faible quantité d'insuline, proportionnellement à cette quantité.

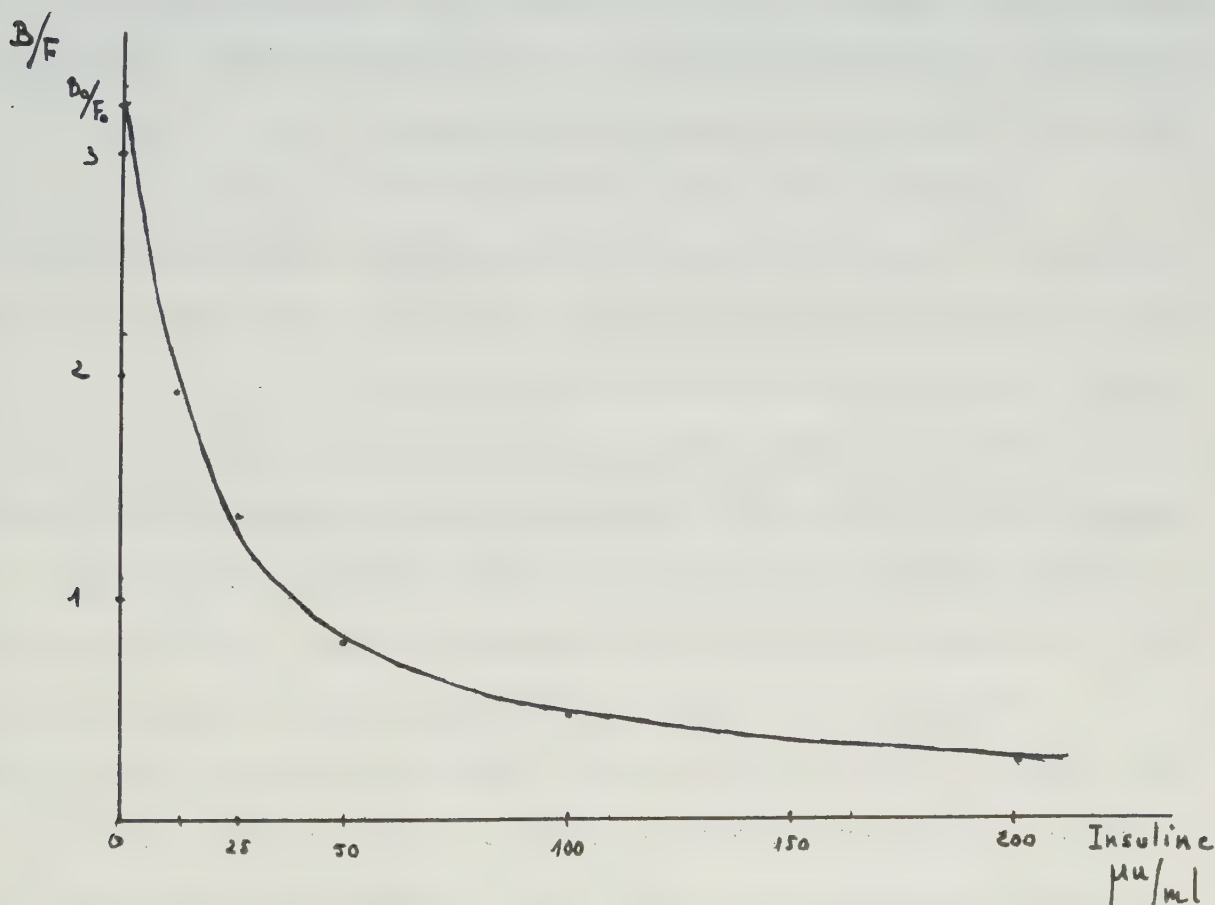
Imaginons à présent que la saturation de l'anticorps anti-insuline humaine soit effectuée avec une insuline marquée. Ce marquage se transmet au complexe anticorps-insuline auquel elle participe. Nous pourrions, pour peu que nous sachions séparer l'insuline restée libre Fo^* (F = free insulin) du complexe Bo^* (B = bound insulin) calculer un rapport Bo^*/Fo^* .

Si nous ajoutons à des échantillons de ce mélange des quantités croissantes, faibles et connues d'insuline humaine non marquée nous modifions l'équilibre entre l'insuline libre et l'insuline liée à l'anticorps proportionnellement à la quantité d'insuline ajoutée ; pour autant que l'insuline marquée et l'insuline non marquée réagissent immunologiquement de la même façon c'est-

à-dire se répartissent dans le milieu uniquement en fonction de leurs concentrations respectives, nous obtenons de nouvelles valeurs pour le rapport B^*/F^* qui décroît à chaque nouvelle adjonction d'insuline non marquée.

De façon imagée on peut dire qu'une fraction de l'insuline non marquée vient remplacer, molécule à molécule, dans les complexes, les molécules d'insuline marquée (c'est-à-dire que B^* décroît) qui, redeviennent libres (c'est-à-dire que F^* croît).

Cette décroissance du rapport B^*/F^* se traduit graphiquement par une courbe du type suivant :



Si maintenant, au lieu d'ajouter à nos échantillons,

tous identiques contenant B_o^* et F_o^* , des quantités connues d'insuline titrée (standard) nous ajoutons une quantité d'insuline inconnue mais supposée du même ordre de grandeur, nous allons obtenir un certain B^*/F^* qu'il suffira de rapporter à la courbe-standard pour connaître la quantité d'insuline ajoutée.

Cette astucieuse méthode de dosages nous a amené à commettre deux hypothèses :

1°) Que l'insuline marquée (en pratique marquage à l'iodo de 125 ou 131 sur la tyrosine) se comporte, au moins au point de vue de ses liaisons avec l'anticorps anti-insuline (1,2) de cobaye de façon strictement identique à l'insuline humaine standard et à celle de l'échantillon plasmatique à doser.

Ceci est vrai à un coefficient de correction près, coefficients variable avec chaque lot de traceur (insuline marquée). Ce coefficient est le pourcentage d'insuline considéré comme "dénaturé" au cours des opérations de marquage.

Cette fraction d'activité qui ne correspond plus lors du comptage ni à F^* , ni à B^* ne doit pas en pratique excéder quelques pour cent (inférieur à 10 % en moyenne) sinon les variations de B^*/F^* se trouveraient amorties considérablement par sa présence.

Remarquons bien que ce "dénaturé" ne correspond pas obligatoirement à une entité chimique précise ou unique mais représente la somme de tout ce qui est marqué et qui ne se comporte pas au moment de la séparation de B^* et F^* comme l'un ou l'autre. Il peut donc y avoir dans l'appréciation du "dénaturé" des erreurs

commises par excès : comptage avec le "dénaturé" d'une fraction de F^* ou de B^* plus ou moins modifiée pendant les opérations, ou par défaut : mauvaise séparation du "dénaturé" de F^* ou de B^* .

Dans notre expérience, ce calcul de la fraction "dénaturé" du traceur présente l'avantage de démasquer une éventuelle anomalie dans le milieu d'incubation. Un "dénaturé" anormal (chiffres trop élevés ou séparation mauvaise) signifie nécessairement vérification des conditions expérimentales.

2°) Que la séparation de B^* et F^* est possible. Disons tout de suite que c'est à ce stade que se situent et les différences entre toutes les méthodes de dosage radio-immunologique et le maximum de risques d'erreur.

- Quelques modes de séparation -

a) Electrophorèse sur papier :

C'est la méthode initiale de BERSON et YALOW. Quelques dizaines de microlitres sont déposés au voisinage de l'anode. L'insuline libre F^* migre peu car elle est absorbée sur le support-papier choisi à cet effet. L'insuline liée B^* migre vers la cathode soit par électrophorèse pure, soit avec l'adjonction de quelques degrés de rhéophorèse.

Cette migration est délicate : outre les précautions à prendre pour assurer des conditions techniques constantes (voltagage, ampérage, température de +4°C dans l'enceinte d'électrophorèse,

pH et composition du tampon dans les cuves) il y a des risques importants de contamination radioactive dans la mesure même où les activités terminales sur chaque bande de papier sont extrêmement faibles. Il faut encore mentionner les problèmes rencontrés avec le support-papier qui varie d'un lot à un autre par exemple, obligeant à des tests fréquents et fastidieux pour sélectionner les conditions expérimentales optimales. Enfin la méthode requiert un matériel important et volumineux et des précautions pour les utilisateurs de courant de tension dangereuse : 600 volts.

Ces difficultés ne sont pas étrangères à la préférence de beaucoup pour des modes de séparation moins laborieux.

b) Les séparations par "double anticorps" :

Le principe est le suivant :

On ajoute au milieu d'incubation un anticorps (le deuxième) anti-globuline de cobaye (si le premier anticorps anti-insuline humaine est un anticorps de cobaye). Si cet anticorps est de type précipitant nous aurons une séparation aisée entre des complexes doubles (2ème anticorps-complexe B*) précipitants et l'insuline F*.

Techniquement ces méthodes sont incontestablement plus simples que la précédente, assez facilement automatisables et connaissent actuellement de nombreuses variantes et de nombreux adeptes.

c) Séparation par absorption sur un support chimiquement neutre (talc, charbon-dextran) :

Le principe est le suivant :

Certaines substances calibrées ont la propriété d'absorber passivement et sélectivement certaines grosses molécules en fonction de leur poids. Or l'insuline F^* (P.M.=6 000) a un poids moléculaire très différent du complexe B^* (P.M. de l'ordre de 300 000). Il suffit de sélectionner un support qui absorbe F^* mais soit incapable d'absorber B^* . Par simple mise en contact avec une quantité suffisante de ce support F^* et B^* seront séparés, F^* demeurant après centrifugation avec le support et B dans le surnageant.

Ce rapide survol de quelques techniques de séparation ne prétend être exhaustif ni quant à leur nombre, ni quant à leurs mérites et difficultés respectifs mais permet de comprendre, qu'au moment même où ce problème du dosage de l'insuline semble résolu on constate que les chiffres publiés varient dans les mêmes conditions expérimentales du simple au quintuple selon les auteurs. Or le choix de la méthode intervient grandement dans ces incohérences.

La mise en place d'une ou l'autre de ces techniques exige plusieurs mois de travail avec un matériel et des fournitures coûteux avant de pouvoir l'utiliser avec les garanties nécessaires à des fins diagnostiques en clinique humaine.

La multiplication des variantes techniques à mesure que ces méthodes sont diffusées et dans le même temps la nécessité pour chaque laboratoire de rester fidèle à sa propre technique pour permettre la comparaison de ses résultats dans le temps ne font pas progresser dans le sens d'une unification.

SUJETS :

De Janvier 1967 à Mars 1969, cent soixante et un nouveaux diabétiques se sont présentés à la consultation de diabétologie du Professeur H. LESTRADET.

Les deux tiers environ de ces enfants ou adolescents présentaient à leur arrivée dans le service un état clinique et biologique trop alarmant pour différer le traitement insulinique d'urgence et les soumettre à des explorations biologiques fatigantes. Il faut préciser que tous n'étaient pas, loin de là, victimes d'une forme à évolution très rapide mais que nombre d'entre eux avaient laissé s'installer un état d'asthénie, d'amaigrissement, de déshydratation progressifs depuis un temps plus ou moins reculé sans alerter le médecin jusqu'à ce que la décompensation les oblige à consulter et les conduise jusqu'à nous.

Il nous restait quarante cinq observations de malades ayant pu bénéficier d'une exploration avant tout traitement insulinique.

Pratiquement notre principal critère de sélection a été, exception faite bien entendu des états neurologiques comateux ou précomateux, la présence lors de la première consultation d'une cétonurie très importante. Il est bien certain que la présence de corps cétoniques abondants dans le sang fait peser sur le patient un risque grave dans l'immédiat (nausées, vomissements, céphalées, anorexie, soif accrue, polypnée et leurs conséquences : déshydra-

tation, déséquilibre hydro-électrolytique, asthémie...) qui peut évoluer très vite vers le coma diabétique, et également à plus long terme par son implication dans la genèse des complications vasculaires. Nul ne peut chiffrer le prix de quelques jours de cétose majeure sur l'état des petits vaisseaux, mais il est certainement élevé.

Par contre, l'absence de corps cétoniques dans le sang et les urines, ou leur présence récente et modérée nous autorise, pensons-nous, à retarder de quelques deux ou trois jours l'insulinothérapie.

Mais répétons-le, jamais au cours de ces cétooses initiales graves les dosages de l'insuline plasmatique effectués sur le seul échantillon de sang prélevé au moment même de l'instauration de la thérapeutique, n'a manifesté la persistance d'une quelconque sécrétion d'insuline endogène.

Nous redirons plus loin et plus longuement que ce chiffre nul d'insulinémie ne signifie pas à lui tout seul diabète insulino-prive mais que c'est ici son association à une glycémie de plusieurs grammes par litre et à une cétose qui lui confère cette sanction diagnostique.

Chez les quarante cinq malades dont l'exploration était ainsi possible nous avons pratiqué une hyperglycémie provoquée per os avec dosages simultanés de l'insulinémie plasmatique.

Ces sujets se répartissent comme suit :

Age	Filles	Garçons
0 - 5	1	1
6 - 10	6	1
11 - 15	16	8
16 - 21	6	6
	29	16

Ces sujets au moment de l'examen avaient dans l'ensemble un poids normal : 3 seulement se situant au-dessus du 2ème écart type et 4 au-dessous du 2ème écart type de la normal.

Aucun de ces sujets, tous nés à terme, n'avait eu un poids de naissance supérieur à 4,500 kg.

Six de ces sujets avaient un ou plusieurs diabétiques insulino-dépendants dans la famille. Dix neuf avaient ou plusieurs diabétiques de type adulte dans leurs ascendants ou collatéraux. Six avaient des antécédents diabétiques mixtes. Enfin quinze n'avaient aucun diabétique connu dans la famille.

Quelques sujets normaux de 8 à 16 ans sans aucun antécédent de diabète ont été étudiés simultanément à titre de contrôle.

Le tableau en annexe réunit les données cliniques, biologiques et évolutives les plus importantes obtenues chez les 45 nouveaux diabétiques ; six d'entre eux ayant subi deux ou trois épreuves, les résultats portent au total sur 45 sujets et 53 épreuves.

METHODES :

1) Protocole de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée :

Nous avons pris comme référence le travail "l'hyperglycémie provoquée par voie buccale chez l'enfant de 3 mois à 15 ans" effectué dans le même service sur un échantillon de 300 enfants normaux (64).

Rappelons seulement :

- l'H.G.P. a été effectuée en utilisant du glucose en solution aqueuse à 20 % à la dose de 30 g par mètre carré de surface corporelle jusqu'à concurrence de 50 g.

- l'épreuve est pratiquée dans tous les cas le matin à 9 heures.

- la seule différence dans le protocole avec le travail de base cité est que le dosage de la glycémie était effectué sur le plasma veineux et non sur le sang total capillaire en raison des nécessités de ponctions veineuses pour les dosages hormonaux simultanés.

- les glycémies sont dosées par la méthode de NELSON et SOMOGYI (73) et les résultats exprimés en mg pour 100 ml.

2) L'insulinémie :

Le dosage en a été effectué par la méthode de BERSON et YALOW (99) dont on a trouvé ci-dessus les principes. Précisons que :

- le sang veineux était prélevé sur héparine, centrifugé immédiatement à +4°C, 3 000 t/mn pendant 20 minutes et conservé

(après prise d'un échantillon pour le dosage de la glycémie) à -20°C en flacons hermétiques jusqu'à la date de la mise en incubation : cette attente n'a jamais excédé deux mois.

- l'hormone marquée nous était fournie par le C.N.T.S. avec ses caractéristiques de radioactivité rapportée à la concentration en hormone humaine.

- l'insuline humaine standard nous avait été gracieusement offerte par les laboratoires NOVO.

- l'antisérum de cobaye nous avait été fourni par le laboratoire du Pr. HALPERN.

- le papier pour l'électrophorèse était du Whatmann 3MC.

- la tension de migration était de 600 volts à $+40^{\circ}\text{C}$.

- chaque dosage est effectué en double exemplaire. Le stockage des plasmas est également effectué en deux lots identiques ce qui permet éventuellement un second dosage en cas d'erreur ou de doute sans que le même flacon soit dégelé deux fois.

- la méthode a son maximum de sensibilité entre 5 et 50 U/ml et permet de déterminer dans ses limites l'insulinémie à $2\text{ }\mu\text{U/ml}$ près.

- pour les chiffres compris entre 0 et $5\text{ }\mu\text{U/ml}$ nous avons utilisé la notation 5 et par ailleurs admis une moyenne de $3\text{ }\mu\text{U/ml}$ pour les calculs statistiques.

RESULTATS :

1) Glycémies et insulinémies chez l'enfant normal au cour

de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie buccale :

Glycémie et insulinémie chez l'enfant normal au cours de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale

	Age	0 min.	30 min.	60 min.	120 min.	180 min.
Glycémie mg/100 ml						
n	3 à 15	78	120	116	88	70
+ S.E.M.		$\pm$ 1.2	$\pm$ 2.0	$\pm$ 2.0	$\pm$ 1.6	$\pm$ 1.2
3è et 97è percentiles		50-110	70-185	62-185	44-135	31-112
Insulinémie μ U/ml						
n	8 à 16	9.2	51	36.2	19.2	
+ S.E.M.		$\pm$ 3.4	$\pm$ 15.0	$\pm$ 10.3	$\pm$ 9.0	

Les glycémies de ce tableau sont celles des enfants de 3 à 15 ans du travail précédent déjà cité.

Les insulinémies sont celles du groupe de contrôle dont toutes les glycémies se situaient à l'intérieur des 3è et 97è percentiles et qui n'avaient aucun antécédent diabétique.

Il faut dès à présent noter que les chiffres d'insulinémie de base s'étagent entre 0 et 25 μ U/ml pour des glycémies strictement normales.

La comparaison avec les quelques chiffres de la littérature

ture concernant les insulínémies de sujets normaux du même âge, dosées par la même méthode, permet de constater que nos chiffres correspondent à ceux de BAKER (3), GRANT (37), PARKER (78) mais, par contre, sont beaucoup plus bas que ceux des auteurs utilisant des techniques de séparation par double anticorps : CHIUMELLO (17) EHRLICH (28), DRASH (27).

2) Glycémies et insulínémies chez le nouveau diabétique non traité au cours de l'H.G.P. par voie orale :

Epreuve d'H.G.P. par voie buccale chez les enfants diabétiques

Glycémie en mg pour 100 ml					
Temps	0 min.	30 min.	60 min.	120 min.	180 min.
Nombre d'examens	53	46	53	52	14
Moyenne	186	259	323	318	297
S.E.M.	± 11	± 13	± 14	± 13	± 21
Médiane	176	239	305	310	316
3è et 97è percentiles	85-350	139-400	182-505	168-490	220-380

Insulínémie en μ U/ml au cours de l'épreuve d'H.G.P. par voie buccale chez les enfants diabétiques

Temps	0 min.	30 min.	60 min.	120 min.	180 min.
Nombre d'examens	50	23	53	48	12
Moyenne	5.8	9.6	9.2	10.1	4.6
Médiane	0	5	6	5	5
3è et 97è percentiles	0-30	0-25	0-30	0-42	0-18

Nous avons donné la moyenne, la médiane et les 3^e et 97^e percentiles des chiffres réels de l'insulinémie. En effet, comme on peut le constater la répartition des résultats ne se fait pas du tout de façon gaussienne et dans ces conditions le calcul de la moyenne et de sa déviation n'est plus qu'une approximation arbitraire.

- L'insulinémie de base -

On constate que dans tous les cas sauf un (obs. N°40), le chiffre absolu de l'insulinémie de base se situe dans les valeurs considérées comme normales. Cependant la moyenne en est plus basse que la normale et la médiane en est nulle.

- Les variations de l'insulinémie -

Au cours de l'épreuve la glycémie s'élève fortement. Contrairement au sujet normal, l'insulinémie du diabétique ne s'élève pas ou très peu ; parfois même elle baisse. Déjà à partir de la trentième minute on peut voir que la plupart des valeurs absolues sont inférieures à celles du sujet normal.

- chez 13 sujets (13 épreuves) les chiffres demeurent < 5 μ U/ml tout au long de l'épreuve.

- chez 29 sujets (36 épreuves) tous les chiffres sont nettement abaissés.

- dans 1 cas (obs. N°40) nous avons signalé une insulinémie de base élevée : 60 μ U/ml pour une glycémie de 184 mg/100ml mais elle chute à 0 μ U/ml dès la 30^e minute et s'y tient tout au

long de l'épreuve malgré l'ascension glycémique.

- dans un autre cas (obs. N°20) les chiffres d'insulinémie atteignent des valeurs absolues sensiblement normales mais au prix de glycémies supérieures à 300 mg/100 ml.

- enfin dans un dernier cas (obs. N°35) on observe en fin d'épreuve (120^e minute) une insulinémie élevée : 76 μ U/ml , pour 320 mg/100 ml de glycémie. Chez le même sujet une seconde épreuve effectuée 9 mois plus tard montre des chiffres d'insulinémie nettement inférieurs pour des glycémies identiques.

Au total trois types de réponse se partagent les résultats :

a) absence de réactivité pancréatique.

b) élévation lente de l'insulinémie en dépit de l'ascension très rapide et franche des chiffres de la glycémie.

c) une élévation légère initiale suivie d'une retombée de l'insulinémie alors même que le taux de la glycémie demeure élevé ou même s'accroît.

- L'âge de début du diabète -

Il ne semble pas que l'on puisse établir une relation entre l'âge du sujet au moment de l'épreuve et le type de réponse insulinémique obtenue.

L'âge du sujet et la réponse insulínique lors du premier examen

Age (années)	R é p o n s e i n s u l i n i q u e		
	Nulle	Abaissée	A la limite de la normale
0 - 5	0	2	0
6 - 10	3	4	0
11 - 15	3	18	1
16 - 20	2	8	1
20 - 21	0	1	0
Total (nombre de sujets)	10	33	2

- Réponse insulínique et tableau clinique -

Nous avons déjà signalé l'importance que nous attachons à la cétose. Nous avons donc classé les tableaux cliniques en 3 catégories :

- ceux comportant une cétonurie au moment de l'épreuve ;
- ceux ne comportant pas de cétonurie mais des signes cliniques déjà importants : asthénie, amaigrissement, polydypsie majeure... ;
- ceux enfin ne comportant pas de cétonurie et seulement des signes cliniques modérés sans atteinte de l'état général ni cessation de l'activité normale.

Réponse insulínique et situation clinique du diabète au moment de l'épreuve

Réponse insulínique	D i a b è t e		
	Cétosique	Sans cétose mais avec signes cliniques.	Sans symptômes cliniques et sans cétose.
Nulle	10	1	0
Abaissée	14	14	12
A la limite de la normale	0	1	1
Normale ou augmentée	0	0	0
Total (nombre d'épreuves)	24	16	13

Dans 28 sur 29 des épreuves sans cétonurie (exception : obs. N°14) la sécrétion d'insuline est conservée.

Dans les 24 épreuves où la cétonurie était notée, la réponse pancréatique était 10 fois nulle et les 14 autres fois très abaissée.

On peut donc conclure à une bonne corrélation entre la clinique et notamment la présence de corps cétoniques dans les urines et l'intensité de la réponse langerhansienne.

- Réponse insulínique et rapidité d'évolution -

Entre la date de l'épreuve et l'instauration du traitement

substitutif par l'insuline, le temps écoulé a été extrêmement variable : de quelques heures à quelques années.

Durée d'évolution avant traitement et réponse insulinique initiale

Réponse insulinique lors de la 1ère épreuve	Temps écoulé avant le traitement par l'insuline			
	0-1 mois	2-6 mois	7 mois - 1 an	+ de 1 an
Nulle	6	4	0	0
Baissée	10	4	8	11
A la limite de la normale	0	1	1	0
Normale ou augmentée	0	0	0	0
Total (nombre de sujets)	16	9	9	11

Ce temps a été souvent mis à profit pour tenter une thérapeutique orale du diabète (obs. N°10 ; 16 ; 22 ; 26 ; 27 ; 29 ; 35 ; 38 ; 43 ; 45) par les hypoglycémiantes (sulfamides et biguanides, séparés ou associés) assortis de précautions diététiques. Le plus souvent cet essai a entraîné une diminution de la glycosurie mais sans normaliser la réponse insulinique comme le montrent les quelques observations de sujets ayant subi une seconde épreuve après plusieurs mois de cette tentative (obs. N°16 ; 22 ; 27 ; 29 ; 35).

Dans 6 cas (obs. N°14 ; 16 ; 22 ; 27 ; 29 ; 35) où le

bon état clinique semblait justifier une temporisation dans l'administration d'insuline, nous avons répété l'H.G.P. et les dosages d'insuline. A l'exception de l'observation N°27 où les choses demeurent stationnaires dans la longue période considérée, on constate une dégradation progressive des épreuves : élévation plus forte de la glycémie et moins bonne réponse insulinique.

COMMENTAIRES :

- Dès sa phase initiale et dans tous les cas le diabète juvénile est caractérisé par une réponse langerhansienne diminuée ou nulle, même lorsque l'état général demeure plus ou moins longtemps satisfaisant.

- Ces résultats concordent avec ceux de la plupart des auteurs (57,72) ayant mené une étude comparable avec des méthodes voisines, à une exception près (49).

Insulinémie chez les enfants diabétiques au cours de l'épreuve
d'hyperglycémie provoquée par voie buccale

(Voir tableau page suivante)

Ces résultats sont en parfait accord avec les études poursuivies chez d'autres jeunes diabétiques par des épreuves de stimulation langerhansienne par le tolbutamide (21,25,16).

Références	Technique du dosage de l'in- sulinémie	Nombre de cas	Age des sujets		Insulinémie en U/ml							
					à jeun	30'	60'	90'	120'	180'	240'	300'
Baker L. (3)	Yalow et Berson	10	1-12	M	5	6	8		6	4	4	4
				S.E.M.	+2.0	+2.0	+2.5		+2.5	+2.0	+2.0	+2.0
Drash A. (27)	Herbert	28	1-14	M	11.2	10.8	10.8		13.9	10.5	13.9	15.1
				S.E.M.	+1.0	+0.9	+0.9		+0.9	+0.9	+1.0	+1.0
Ehrlich R.M. (28)	Hales et Randles	7	5-14	M	12	10	18	19		9		
				S.E.M.	+2.7	+3.4	+4.7	+2.66		+1.55		
Parker M.L. (78)	Morgan et Lazarow	14	1-13	M	8	10	9	3	7	6	7	5
				S.E.M.	+3	+2	+2	+3	+2	+2	+2	+2
Résultats personnels (65)	Yalow et Berson	45	3-21	M	5.8	9.6	9.2		10.1	4.6		
				S.E.M.	+1.4	+2.4	+1.4		+2.1	+1.7		
				Med.	0	5	6		5	5		

Med. = Médiane

M = Moyenne arithmétique

S.E.M. = Ecart type de la moyenne

L'ensemble des résultats

nous permet de préciser les points suivants

1) Chez un enfant ou un adolescent diabétique en acido cétose, l'insulinémie (déterminée par la méthode radio-immunologique de YALOW et BERSON) est en général nulle et ne s'élève pas sous surcharge en glucose même lorsque les glycémies atteignent des chiffres très élevés.

2) Chez un enfant ou un adolescent diabétique en cétose mais sans détérioration clinique marquée l'insulinémie est tantôt nulle, tantôt mesurable mais s'élève peu ou pas du tout en dépit d'une montée importante de la glycémie.

3) Chez un enfant ou un adolescent diabétique non céto-sique la réponse insulinique à la surcharge en glucose n'est jamais nulle, mais, compte tenu du niveau de la glycémie, elle n'atteint jamais des chiffres comparables à ceux que l'on observerait chez des sujets normaux.

4) Enfin, fait essentiel, nous n'avons pu mettre en évidence dans aucune de nos observations, une seule courbe d'insulinémie élevée ou seulement normale, en dépit de glycémies souvent considérables. Une période initiale d'hyperinsulinémie dans le diabète infantile a souvent été suggérée (14,18,47,49,83). Son absence est un argument de plus pour le distinguer nettement du diabète non insulino-dépendant dans lequel elle semble bien exister.

Dans un certain nombre de cas on peut observer une réac-

tion diphasique du pancréas : dans un premier temps l'insulinémie s'élève en même temps -bien que trop peu- que la glycémie, puis dans un second temps s'en désolidarise et s'effondre alors même que la glycémie poursuit son ascension. Cette réponse évoque bien un épuisement des possibilités sécrétoires des cellules β incapables de satisfaire une sollicitation massive ou prolongée.

Il existe donc bien encore une possibilité de sécrétion langerhansienne mais partielle, variable d'ailleurs d'un malade à l'autre. Une récupération notable de cette sécrétion explique sans doute les rémissions cliniques relativement fréquentes vers le 2ème ou 3ème mois après les premières manifestations de la maladie. Les quelques études faites à ce moment de l'évolution du diabète (75) en dépit des difficultés de dosage induites par la présence des anticorps circulants, laissent penser que cette récupération fonctionnelle est toutefois incomplète. Quelques études histologiques privilégiées (74) et notamment les travaux de GEPTS (35) corroborent cette notion de capacité résiduelle de sécrétion et de récupération fonctionnelle possible au moins transitoirement. Certains cependant n'hésitent pas à nier l'existence de cette dernière.

Une telle possibilité de récupération fonctionnelle est un argument majeur pour inciter le médecin à instituer tôt, une thérapeutique insulinique. Peut-on espérer, en soulageant le pancréas en voie d'épuisement, lui conserver un potentiel de sécrétion endogène qui donnerait de la souplesse à la thérapeutique

(10,19) nécessairement limitée à quelques injections quotidiennes et ainsi améliorer et le confort du malade et le pronostic à long terme de son affection dont les complications sont en partie liées à cette imperfection d'adaptation de l'insulinothérapie aux besoins ?

La réponse n'est pas encore évidente. Nous avons constaté dans tous les cas jusqu'ici relatés une dégradation progressive de la réponse insulinique et une aggravation simultanée des signes cliniques et biologiques obligeant en quelques mois (ou moins) à instaurer une thérapeutique hormonale substitutive et ce quelle qu'ait été l'attitude thérapeutique durant cette période : abstention totale, régime plus ou moins sévère, sulfamides hypoglycémifiants, biguanides ou associations de ces divers moyens. Mais il nous faut mentionner qu'au cours de la même période de deux ans environ, nous avons plusieurs fois examiné des enfants qui étaient suspects de diabète. Certains avaient subi déjà auparavant des épreuves d'H.G.P. ou d'autres explorations biologiques dont les résultats évoquaient le début d'un diabète insulino-prive. Mais lors de l'H.G.P. avec dosage d'insuline, les résultats de la courbe des glycémies étaient situés dans la zone de normalité choisie. Par ailleurs ces sujets ne subissant aucune thérapeutique, ni diététique, ni médicamenteuse, et menant une vie tout à fait normale, il n'est pas possible de prévoir l'évolution de ces enfants. Est-on en présence de formes frustes de diabète, l'évolution se faisant à la longue vers un diabète vrai mais en plusieurs années

Tableau Observations:

No	Sexe	Age	Taille cm	Poids kg	Glycémie en mg/100 ml Insulinémie en μ U/ml					Durée d'é- volution du diabète avant l'é- preuve	Manifestations cliniques et biologiques au moment de l'é- preuve			Traitement après l'épreuve
					0'	30'	60'	120'	180'					
1	F.	3	100	14.5	95 (7)	138 (11)	171 (11)	300 (6)	-	1/52	S	+	A	Insuline
2	M.	4 ⁶ /12	103	16.5	178 (0)	297 (20)	407 (0)	400 (5)	340 (5)	1/52	S	+	A	Insuline
3	F.	7	113	16	286 (0)	410	470 (5)	420 (6)	-	2/52	S	+	A	Insuline 2 semai- nes après
4	F.	8	127	24	260 (0)	368 (0)	442 (0)	414 (0)	-	5/12	S	+	A	Insuline
5	F.	9	138	38	233 (15)	360 (5)	410 (0)	450 (0)	300 (0)	4/12	S	+	A	Insuline
6	F.	9	130	21	150	208 (0)	269 (0)	300 (0)	-	4/12	S	+	A	Insuline
7	F.	9 ⁶ /12	136	31	200 (13)	302	422 (5)	350 (18)	-	1/12	S	+	-	Insuline 2 semai- nes après
8	M.	10	140	31	104 (0)	217	267 (28)	288	-	3	S	+	-	Insuline
9	F.	10	123	18.3	210 (0)	365 (0)	450 (0)	400 (0)	-	1/12	S	+	A	Insuline
10	M.	10 ⁶ /12	137	49	136 (5)	200	271 (12)	314	-	2/12	S	0	-	Régime et Sulf.
11	F.	11	135	37	125 (5)	-	285 (5)	175 (0)	-	4/12	S	++	A	Insuline 2 mois après
12	F.	11	145	30	145 (9)	270 (14)	300 (21)	340 (20)	-	3/12	S	+	A	Insuline
13	F.	11	140.5	27.5	261 (0)	322 (0)	422 (0)	400 (0)	300 (0)	3/12	S	++	A	Insuline 2 semai- nes après
14	M.	11	146	39	103 (0)	194	228 (12)	168 (12)	-	1/12	S	-	-	Insuline 2 mois après
		11	146	39	138 (0)	239	269 (0)	240 (0)	-	2/12	S	-	-	
15	M.	11 ⁶ /12	144	37.1	146 (0)	267 (0)	430 (6)	380 (5)	335 (5)	1/12	S	+	A	Insuline
16	M.	12	147	36	99 (5)	138	182 (0)	218 (16)	-	1	S	-	-	Sulfamides
					110 (5)	195 (5)	230 (5)	291 (5)	221 (0)	1 ⁶ /12	S	++	A	Insuline
17	F.	12 ⁶ /12	149	40.9	208 (0)	310 (0)	360 (0)	370 (0)	-	1/12	S	++	A	Insuline
18	F.	12 ⁶ /12	154	38	248 (0)	420 (0)	460 (0)	380 (0)	380 (0)	1/12	S	++	A	Insuline
19	F.	13	160	46	294 (0)	400 (25)	481 (7)	420 (0)	342 (10)	10/12	S	+	A	Insuline
20	F.	13 ⁶ /12	157	52.9	187 (28)	275 (49)	320 (47)	310 (40)	-	4/12	S	+	-	Insuline quelques mois après
21	F.	14	150	50	85 (0)	160 (13)	191 (14)	222 (0)	-	7/12	S	0	-	Régime
22	F.	14	156	44.5	162 (0)	217	285 (7)	250 (5)	-	1/12	S	+	-	Sulf. et Big.
					278 (30)	-	437 (6)	346 (16)	1 (5)	1	S	0	-	Sulf. et Big.
23	F.	14	167	50.2	255 (0)	286	350 (0)	380 (0)	-	3/52	S	++	A	Insuline

No	Sexe	Age	Taille cm	Poids kg	glycémie en mg/100 ml Insulinémie en μ U/ml					Durée d'é- volution du diabète avant l'é- preuve	Manifestations cliniques et biologiques au moment de l'é- preuve		Traitement après l'épreuve
					Temps 0'	30'	60'	120'	180'				
24	F.	14	147	40	277 (0)	340 (22)	380 (30)	300 (10)	316 (10)	1	S +		Insuline
25	M.	14 $\frac{6}{12}$	—	49	196 (0)	216 —	256 (0)	300 (5)	220 —	2 $\frac{6}{12}$	S +	A	Insuline
26	F.	14 $\frac{6}{12}$	165	50.7	236 (<5)	285 —	365 (0)	380 —	314 —	3 $\frac{3}{12}$	S +		Régime Sulf. et Big.
27	M.	14 $\frac{6}{12}$	164	67	130 (10)	219 —	250 (20)	226 (26)	—	$\frac{9}{12}$	S 0		Régime Sulf. et Big.
					136 (<5)	202 (<5)	211 (16)	204 (26)	—	1 $\frac{6}{12}$	S 0		
					78 (5)	139 (20)	155 (24)	115 (13)	72 (14)	2 $\frac{5}{12}$	S 0		
28	F.	15	158	53	177 (0)	226 —	253 (<5)	310 (<5)	—	$\frac{1}{52}$	S ++	A	Insuline
29	F.	15	153	49	205 (<5)	213 —	305 (<5)	249 —	—	2 $\frac{3}{12}$	S 0		Régime Sulf. et Big.
					114 —	186 —	259 (12)	305 (42)	—	2 $\frac{11}{12}$	S 0		
					282 (16)	350 (5)	410 (<5)	490 (6)	400 (<5)	3 $\frac{7}{12}$	S +	A	Insuline 2 mois après
30	M.	15	162	48	499 (0)	566 (0)	714 (0)	646 (0)	—	$\frac{1}{52}$	S ++	A	Insuline
31	F.	15	165	47.5	300 (6)	—	400 (19)	—	—	$\frac{1}{12}$	S ++	A	Insuline
32	F.	15	153	51.5	92 (27)	129 —	266 (23)	237 (33)	—	$\frac{10}{12}$	S ++	A	Insuline 9 mois après
33	M.	15	165	49	105 (0)	192 —	182 (27)	208 (11)	—	1	S 0		Sans traitement
34	M.	15 $\frac{6}{12}$	155	47	350 —	—	505 (0)	470 (0)	—	$\frac{1}{12}$	S ++	A	Insuline
35	F.	16	161	48	156 (0)	265 —	330 (24)	320 (76)	—	$\frac{9}{12}$	S 0		Sulf. et Big.
					169 (12)	289 (22)	340 (20)	265 (21)	—	$\frac{13}{12}$	S +		
36	M.	16	174	62	176 (15)	—	340 (6)	330 (5)	—	1 $\frac{6}{12}$	S +		Insuline
37	M.	16	168	60.6	145 (0)	—	250 (<5)	360 (<5)	277 (0)	$\frac{1}{12}$	S 0		Sans traitement
38	F.	17	165	56	236 (11)	279 —	300 (6)	380 (0)	—	8	S +		De temps en temps sulfamides
39	F.	17	165	51	202 (8)	225 —	330 (<5)	320 (0)	—	2 $\frac{7}{12}$	S +		Insuline
40	M.	18	166	52	184 (60)	220 —	320 (0)	285 (0)	—	1 $\frac{5}{12}$	S +		Insuline 2 semai- nes après
41	F.	18	165	55	261 (0)	320 —	390 (0)	320 (0)	—	$\frac{3}{12}$	S +	A	Insuline
42	M.	19	182	70	106 (<5)	162 —	208 (13)	189 (13)	—	3	S 0		Régime
43	F.	20	162	56.4	172 (<5)	215 (16)	290 (16)	350 (27)	—	1	S 0		Sulf. et Big.
44	M.	20	167	64	161 (0)	248 (<5)	265 (29)	280 (<5)	—	1 $\frac{5}{12}$	S +		Insuline 2 mois après
45	F.	21	152	41	103 (0)	—	248 (13)	218 (22)	—	16	S +		Sulf. périodi- quement

S: Symptômes cliniques

A: Acetone

Sulf: Sulfamides hypoglycémiants

Big: biguanides

entrecoupées de rémissions plus ou moins longues et partielles ?
Ou bien s'agit-il d'une insuffisance langerhansienne non évolutive et bien tolérée ? Nous donnons ici quelques unes de ces observations intitulées "Obs. A,B,C,D," en insistant sur deux points :

1) Dans aucune d'elles nous n'avons trouvé d'insulinémie élevée ou même dans la zone haute de la normalité. Ces malades, même si un jour ils deviennent diabétiques à part entière ne modifieront pas les conclusions de notre étude.

2) Il n'est guère possible d'envisager chez ces sujets autre chose qu'une surveillance régulière, clinique et biologique. Il est difficile de leur imposer l'insulinothérapie quotidienne avec tout ce qu'elle comporte de précautions et de risques sans être certain de son utilité. Il est inefficace d'avoir recours à des traitements oraux dont, en outre, il est de moins en moins certain qu'ils soient inoffensifs à long terme.

OBS. A - CHA..... Christian Né le 30.8.48

1964.... Découverte d'une glycosurie à un examen systématique.
1965.... Sous sulfamide hypoglycémiant.
1966.... Glycosurie intermittente ($< 6g/l$)
Glycémies normales
1967.... Vertiges - Céphalées matinales

13.2.67 H.G.P. :

Glycémies (mg/100 ml)

0	30	60	120
125	255	190	145

Arrêt des sulfamides (mauvaise tolérance digestive).

21.3.67 H.G.P. :

Glycémies (mg/100 ml)

Insulinémie ($\mu U/ml$)

0	30	60	120
83	140	170	143
-	-	55	84

- OBS. B - MOL..... Alain Né le 21.1.50

1953.... Découverte d'une glycosurie (5 g/l) examen systématique.
Glycémie normale

1955.... 10 glycémies comprises entre 96 et 145 mg/100 ml
à 1957 8 glycosuries $\ll$ 5,25 g/l

3.10.57 H.G.P. :

	0	30	60	120	180
Glycémies (mg/100 ml)	129	187	175	157	125

1958....

à 1964 8 glycémies $\ll$ 125 mg/100 ml

1965.... Soif matinale

15.6.65 H.G.P. :

	0	30	60	120	180
Glycémies (mg/100 ml)	109	199	214	154	119
Glycosurie (g/l)	0	14	49	19	2

10.8.66 H.G.P. :

	0	30	60	120
Glycémies (mg/100 ml)	108	159	169	123
Glycosurie (g/l)	0	-	22	9,4
Insulinémie (μ U/ml)	0		15	

2.9.68 H.G.P. :

	0	30	60	120
Glycémies (mg/100 ml)	141	211	206	150

Antécédents particuliers : Mère glycosurique depuis sa première grossesse.

OBS. C - COU..... Jean-Claude Né le 21.2.55

Mai 67 Polydypsie modérée.

Juin 67 Accident de la route : Traumatisme crânien (radio du crâne normale).

20.6.67	H.G.P. :	0	30	60	120	180
	Glycémies (mg/100 ml)	104	152	246	164	88

22.6.67 Glycémies : 9 heures : 138 mg/100 ml
14 heures : 146 mg/100 ml
18 heures : 145 mg/100 ml

Instauration d'un régime restrictif en hydrates de carbone

3.7.67	H.G.P. :	0	30	60	120
	Glycémies (mg:100 ml)	165	220	235	155
	Traitement sulfamides				

12.7.67 Glycosurie : 10 g/l

13.7.67 Glycémie : 9 heures : 120 mg/100 ml
10 h. 30 : 134 mg/100 ml (après petit déj.)
Arrêt des sulfamides - Alimentation normale.

18.9.67	H.G.P. :	0	30	60	120
	Glycémies (mg/100 ml)	103	152	115	94
	Insulinémie (U/ml)	33	-	30	-

Sept. 68 Glycémie : 132 mg/100 ml ; Glycosurie : 0 ;
Corps cétonique : 0

Nov. 68	H.G.P. :	0	30	60	120	180
	Glycémies (mg/100 ml)	144	160	202	180	108
8.4.69	H.G.P. :	0	30	60	120	180
	Glycémies (mg/100 ml)	169	218	168	127	119
	Insulinémie (U/ml)	9	49	61	28	

22.2.71	H.G.P. :	0	30	60	120	180
	Glycémies (mg/100 ml)	120	163	132	94	104

- OBS. D - NOU..... Jean-Michel Né le 14.5.49

Juin 66 Malaises fréquents)
 Bourdonnements d'oreilles) à cédation spontanée
 Sueurs)

3 hospitalisations infructueuses.

1966 Glycosurie (examen systématique)

H.G.P. :

Glycémies (mg/100 ml)

0	30	60	120	180
100	130	160	154	138

10.6.67 H.G.P. :

Glycémies (mg/100 ml)

0	30	60	120	180	240
107	168	154	125	120	9

5	-	34			

0	-	+	+	-	

Insulinémie (μ U/ml)

Glycosurie

•
 ° °

Cette troisième partie est composée de quelques réflexions sur le diabète tel qu'il nous est connu et présenté actuellement. Aucun souci d'exhaustivité n'y préside. Elle est née seulement de la volonté de saisir l'occasion de cette thèse pour clarifier non pas tant la connaissance d'autrui que la propre réflexion du rédacteur.

L'INSULINEMIE BASALE NORMALE

=====

La pratique de la glycémie du matin à jeun est extrêmement fréquente pour suivre un traitement hypoglycémiant, ou même dépister un diabète. Sans doute les conclusions qui en sont tirées sont-elles d'ailleurs trop ambitieuses puisqu'elles prétendent renseigner par un seul point sur une courbe extrêmement riche en accidents : celle de l'enregistrement continu de la glycémie...

On pourrait semblablement être tenté d'analyser l'insulinémie de jeun. Pour réduire le champ du problème contentons-nous de répondre à la seule question :

Doit-on considérer comme pathologique une insulinémie basale nulle ?

Autrement dit, lorsqu'un individu à jeun depuis 12 heures

présente une glycémie à 80 mg/100 ml par exemple et une insuliniémie nulle doit-on d'emblée évoquer une carence pancréatique ?

Pour nous il est bien évident que la réponse est négative. Pourquoi ?

D'une part, il faut considérer que la quasi totalité des prélèvements sanguins sont effectués par cathétérisme veineux périphériques et qu'une insuliniémie nulle dans ce sang ne signifie pas obligatoirement absence totale de sécrétion insulinaire.

D'autre part, il faut garder en mémoire que le glucose et l'insuline ne sont que deux des nombreux facteurs intervenant dans l'équilibre énergétique cellulaire, et qu'en particulier, si leur dépendance réciproque est évidente, elle n'est, ni dans un sens, ni dans l'autre exclusive. Ainsi, par exemple, l'adrénaline agit-elle sur la glycémie et l'insuliniémie, élevant la première et abaissant la seconde c'est-à-dire contrecarrant exactement leur régulation ; ainsi le glucagon, tout en élevant la glycémie s'oppose-t-il à l'action de l'insuline au niveau hépatique tout en favorisant par ailleurs la production insulaire. On pourrait ainsi reprendre les rôles de la S.T.H., des corticoïdes, des hormones sexuelles, de la thyroxine...

Dans ces conditions la définition d'un hypoinsulinisme ne peut être que dynamique. C'est-à-dire que si, à l'équilibre, il n'est pas possible de faire correspondre à un chiffre de glycémie donné, une insuliniémie probable, par contre, à une modification a priori isolée de la glycémie doit correspondre une ré-

ponse insulinique dans le même sens. Et c'est bien ce que l'on constate chez les sujets normaux.

A titre d'illustration des lignes précédentes, citons le cas de ce jeune garçon de 14 ans (1,53 m ; 47 kg) originaire d'Afrique du Nord hospitalisé pour des troubles mineurs du comportement dans un contexte socio-affectif défectueux et que nous pensions pouvoir ranger au nombre des sujets-control normaux. Une première épreuve le lendemain de son entrée à l'hôpital suscita un stress important et durable tout au long de l'épreuve dont les résultats nous parurent pathologiques.

Huit jours plus tard, après une fréquentation quotidienne du médecin-bourreau la seconde épreuve eut lieu dans une totale sérénité et révéla des résultats strictement normaux.

		0	30	60	120
1ère épreuve 21.05.68	Glycémie (mg/100 ml)	152	190	146	145
	Insulinémie (μ U/ml)	30	68	39	32
2ème épreuve 31.05.68	Glycémie (mg/100 ml)	90	111	111	114
	Insulinémie (μ U/ml)	22	59	35	47

Dans un souci de simplification de nombreux auteurs ont

également tenté d'exprimer la relation insuline-glucose par une donnée chiffrée : index, coefficient, rapport ont été proposés sans qu'aucun parvienne à s'imposer à tous comme représentatif de la réalité complexe des choses. En admettant même, ce qui n'est pas, que les autres facteurs de la glycorégulation et de l'insulinorégulation demeurent invariants au long de l'épreuve, on ne devrait comparer que les pentes de variation de la glycémie et de l'insulinémie dans les premières minutes de l'épreuve, sans doute même avant les 30 premières minutes pour avoir une idée de la réactivité du pancréas à l'élévation brutale de la glycémie. Mais la dispersion des résultats découragerait si nous ne savions par expérience du diabète insulino-dépendant que les besoins insuliniques des individus varient considérablement, non seulement d'un individu à l'autre, mais même d'un jour à l'autre chez le même individu.

Pour aller au bout de notre pensée, disons que l'interprétation des épreuves d'H.G.P. + Insulinémie doit se faire en fonction de deux données :

1°) Des critères statistiques précis, qui actuellement font cruellement défaut notamment chez l'adulte.

Une épreuve standard : malgré la recommandation, entre autres, de l'O.M.S., l'H.G.P. est pratiquée ici avec 50 g de glucose, là avec 100 g, ailleurs avec 45 g/m² de surface corporelle, ici en solution à 20 %, là en solution plus concentrée, ailleurs en solution plus diluée etc...

Plus grave : on distribue le qualificatif de diabétique sans que le concept de "diabète" corresponde à une entité, sinon physiopathologique, au moins symptomatique. Or au lieu de reprendre le problème à la base par une étude approfondie d'échantillons convenables de population par tranches d'âge (60), par sexe... comme on apprend même aux jeunes étudiants en médecine en cours de statistique, on sépare artificiellement la population en diabétiques et non diabétiques selon des critères de normalité de la courbe d'H.G.P. -pas les mêmes pour tout le monde, d'ailleurs- dont les plus usités sont encore ceux de CONN et FAJANS établis sur un groupe non représentatif d'une population aux habitudes alimentaires différentes et sans distinction d'âge, de sexe...

De telles études ont été faites à échelle restreinte, par exemple par BOYNS (7) et coll qui confirment bien que la glycémie à 80 ans n'est pas la même qu'à 20 ans, que la courbe d'H.G.P. est encore plus dissemblable et que la réponse insulinaire du pancréas (51) vieillit comme le reste de l'organisme (54). VINK et JACKSON (94) intitulaient un de leurs articles : "Hyperglycemia in the elderly : is it Diabetes ?".

Il y a un certain nombre de questions de ce genre à poser.

2°) La courbe d'H.G.P. ayant été ainsi comparée aux courbes que l'on choisira de considérer comme normales c'est-à-dire par exemple : moyenne ± 2 d.s. ou 3^e et 97^e percentiles, de deux choses l'une :

- ou bien la courbe est normale : l'insulinémie a priori

est satisfaisante. Il peut être intéressant tout de même d'étudier le profil de sa courbe de variation qui pratiquement toujours sera le même que celui de la glycémie. Par parenthèse il devient dès lors possible de dresser aussi des normes d'hyperinsulinémie provoquée en admettant comme normales les courbes, toutes les courbes des sujets ayant une H.G.P. normale, alors que pour l'instant cette normalité est indéfinissable.

- ou bien la courbe d'H.G.P. est anormale, c'est-à-dire pour l'immense majorité des cas supérieure à la normale.

La courbe de l'insulinémie prend de la valeur.

Si son profil suit celui de la glycémie il est pratiquement certain que nous ne sommes pas en présence d'une carence insulinaire. (Nous avons vu au long de ce travail -2ème partie- qu'en cas de déficit langerhansien on assiste, soit à un effondrement de la courbe d'insulinémie, soit à un plafonnement à niveau bas, soit à une ascension lente et tardive). C'est le cadre du "diabète gras" qui n'a pas encore livré son secret. Un moment on a pu croire à une anomalie de la sécrétion d'insuline ou de l'insuline sécrétée. Cette théorie n'a plus guère de tenants et d'ailleurs l'insulinothérapie ne permet pas une amélioration satisfaisante de ces malades. En attendant que soit confirmée ou démentelée cette entité nosologique, la seule possibilité réside dans une diététique éclairée, -il est certain que lorsque la surcharge pondérale est importante, sa réduction permet une amélioration parfois presque complète- une hygiène de vie maxima, et éven-

tuellement quelques médications hypoglycémiantes dont des publications récentes insistent à l'emploi prudent.

Enfin si le profil de la courbe d'insulinémie se dissocie de celui de la glycémie nous retrouvons les conclusions de notre seconde partie et les conditions d'une carence insulinaire. En pratique cette éventualité se présente dans deux groupes, aux extrêmes de la pyramide des âges : les diabétiques insulino-dépendants, enfants, adolescents ou jeunes adultes, et les personnes âgées, souvent atteintes d'une forme de diabète gras depuis longtemps et dont le pancréas semble donner au tard des signes de faiblesse. C'est dans ce seul cas que le relai thérapeutique par l'insuline peut apporter une amélioration clinique et biologique à ce type de diabète.

L'INSULINEMIE MOYENNE PREVISIBLE

=====

La pratique diabétologique nous enseigne que les besoins habituels en insuline exogène d'un jeune diabétique insulino-dépendant sont extrêmement variables, non seulement d'un individu à un autre, mais encore, chez un même sujet d'un jour à l'autre. Différents travaux indiquent par ailleurs que la sécrétion d'insuline de l'individu normal ne se fait pas régulièrement au long du nyctémère mais se plie à des variations circadiennes.

Toutefois, en moyenne, la ration insulinaire du jeune

diabétique est de l'ordre de 1 unité par kg et par jour.

La demi vie plasmatique de l'insuline étant de 3 minutes environ (93), son coefficient de disparition du plasma est de l'ordre de :

$$\frac{0,693}{3} = 23 \% \text{ par minute}$$

soit pour un individu de 60 kg utilisant 60 unités d'insuline en 24 heures (1 440 minutes), avec un espace-insuline égal au volume du liquide extra-cellulaire soit environ 15 litres :

$$\frac{\frac{60 \times 100}{23}}{1440} \neq 0,18 \text{ u/pour 15 litres}$$

ou 0,012 u/l ou encore 12 μ u/ml

Si un tel calcul ne peut prétendre, bien évidemment, apporter un chiffre moyen exact, du moins donne-t-il une idée de l'ordre de grandeur de l'insulinémie moyenne.

Or un nombre important de publications font état de chiffres d'insulinémie de jeun atteignant plusieurs fois cette valeur avec des pics lors des stimulations glucidiques chiffrés en centaines de μ u/ml !

Pour notre part une moyenne de jeun de 9 μ u/ml et des pics moyens à 60 μ u/ml nous paraissent plus vraisemblables.

Il faut avouer que cette argumentation repose sur le calcul de la demi-vie de l'insuline plasmatique dont la valeur n'est pas unanimement reconnue (77).

LES ANTICORPS ANTI-INSULINE HUMAINS

=====

L'injection d'une insuline d'origine animale alerte les mécanismes de défense immunologique de l'individu qui y est soumis, et entraîne la formation d'anticorps anti-insuline circulants.

Il n'entre pas dans notre propos, ni dans nos compétences d'en discuter les caractéristiques physico-chimiques. Nous nous contenterons de rappeler qu'ils se situent dans la zone de migration des γ globulines, essentiellement dans les Ig G mais également dans les Ig M (20). En outre, il est facile de concevoir qu'ils sont assez semblables aux anticorps suscités chez le cobaye par exemple par injection d'insuline humaine et destinés aux dosages radio-immunologiques.

Quels sont les sujets qui possèdent de tels anticorps circulants ? Dans notre expérience personnelle tous les diabétiques traités depuis au moins quelques semaines par l'insuline. Ceci est d'ailleurs confirmé par de nombreux auteurs (20,30,44). A ces sujets diabétiques il faut ajouter ceux qui ont reçu de l'insuline dans d'autres circonstances thérapeutiques (traitement psychiatrique) et enfin un groupe en voie d'extension, constitué des nouveaux-nés de mères diabétiques, traitées par l'insuline. Le mécanisme expliquant la présence de ces anticorps dans le plasma des enfants de ce dernier groupe est très différent : passage trans-

placentaire d'anticorps maternels au fœtus.

Toutes les préparations d'insuline ne possèdent pas la même antigénicité (26).

- l'insuline porcine est moins antigénique pour l'homme que l'insuline bovine, ce qui est sans doute en rapport avec la plus grande similitude séquentielle des insulines du porc et de l'homme (acides aminés 8.9.10 de la chaîne A notamment, bien que KERP (56) situe les sites antigéniques des anticorps fabriqués par les diabétiques traités, sur la chaîne B).

- le pH de la solution intervient également : DECKERT (23) rapporte des cas de traitement insulinique poursuivi plusieurs mois sans formation d'anticorps avec de l'insuline de porc hautement purifiée en solution neutre, alors que l'emploi de solutions plus acides s'accompagnent d'une réaction immunologique.

Fort heureusement la tolérance (le mot est ici plus juste que pour le glucose) des diabétiques sous traitement insulinique vis à vis de ces anticorps est habituellement excellente. De plus, si dans un certain nombre de résistance à l'insuline il est possible de mettre en évidence des taux élevés d'anticorps circulants, il ne semble guère y avoir de proportionnalité entre le taux d'anticorps et l'importance de la résistance, c'est-à-dire de la quantité d'insuline requise pour équilibrer ce diabète. Nul doute qu'il existe des résistances d'autre nature, liées à une inefficacité périphérique de l'insuline comme, par exemple, suffit parfois à en créer, une hypokaliémie sévère.

Pratiquement ces anticorps circulants induits perturbent les expérimentations à deux niveaux :

1) in vivo leur présence modifie la cinétique de l'insuline. Si comme nous l'avons déjà rappelé le mode de transport habituel de l'insuline dans le plasma n'est pas parfaitement connu, il est certain que de tels anticorps, en se liant solidement à cette insuline plasmatique déplacent le rapport d'équilibre existant entre l'insuline liée et l'insuline libre dans le sens de la diminution de cette dernière. Dans la mesure où l'insuline libre représenterait la seule forme active biologiquement, ces anticorps tendraient à diminuer l'efficacité du système insulinaire.

A l'inverse, si le diabétique traité est équilibré, c'est au prix d'une insulïnémie totale (libre + liée) plus importante que chez un sujet normoglycémique non diabétique. Ce stock d'insuline "masquée" représente un certain danger car la libération brutale de cette insuline liée (même aux anticorps) qui peut représenter plusieurs dizaines d'unités d'insuline, voire davantage dans les cas d'insulino-résistance, mènerait à l'hypoglycémie grave.

En fait les choses sont encore moins simples. WOHLTMANN (97) a démontré que la liaison anticorps -insuline ne peut s'établir qu'avec l'insuline libre. Par contre, les anticorps sont incapables de contrecarrer l'action de l'insuline déjà fixée sur les membranes cellulaires.

On peut rapprocher ces expériences des conclusions de PEARSON et MARTIN (79) qui relatent que la demi-vie plasmatique

de l'insuline injectée à des sujets traités par l'insuline est "en relation étroite avec le taux d'anticorps anti-insuline mais sans rapport avec l'effet hypoglycémique de l'insuline injectée".

Ainsi peut-on imaginer chez le diabétique traité par l'insuline deux "récepteurs" pour l'insuline libre : d'une part les anticorps, d'autre part, les sites d'action membranaires périphériques. En général, l'avidité relative des seconds surpasse celle des premiers et l'équilibre s'établit en fonction des besoins de ceux-là. Que l'inverse se produise (soit que les anticorps aient une avidité particulière, soit que les sites membranaires présentent une déficience constitutionnelle ou fonctionnelle) et l'équilibre s'établit alors en fonction des variations des anticorps circulants au détriment des cellules cibles.

Ce schéma volontairement simpliste rendrait compte des améliorations parfois spectaculaires que l'on obtient, même si elles sont de courte durée, lorsque l'on change l'insuline d'un diabétique devenu résistant. Les anticorps présents perdant de leur spécificité et donc de leur avidité la molécule d'insuline libre a une plus grande probabilité de parvenir à une cellule périphérique et de s'y fixer. Si l'organisme synthétise de nouveaux anticorps plus spécifiques de la nouvelle insuline utilisée, cette probabilité va à nouveau décroître.

2) in vitro les anticorps anti-insuline humaine rendent la tâche difficile au radio-immunologiste.

En effet, lors des incubations ces anticorps vont se

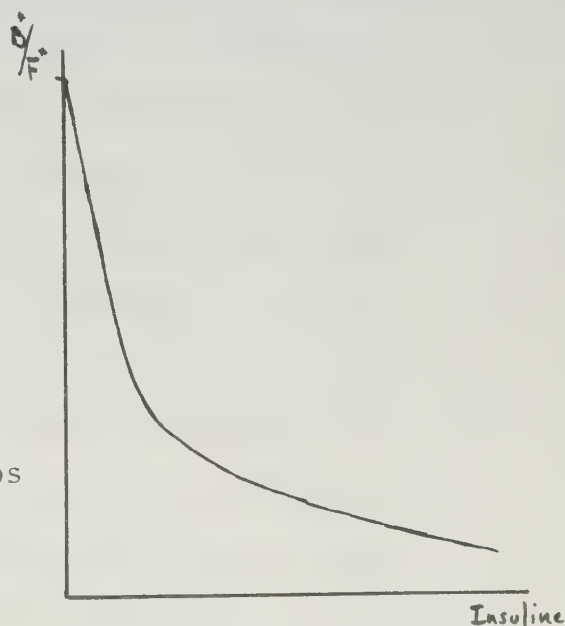
trouver en compétition avec les anticorps anti-insuline de cobaye. Faute de précautions particulières nous pouvons distinguer deux cas schématiques lors de la séparation :

- ou bien la différenciation entre les deux types d'anticorps est possible ;

- ou bien elle est impossible.

Elle est possible par exemple dans les méthodes à double anticorps puisque le second anticorps (anticorps anti- γ globuline de cobaye) est en principe spécifique des globulines de l'espèce animale. Mais alors, l'insuline marquée liée aux anticorps circulants sera comptée avec l'insuline libre et, en se rapportant à la courbe standard, on voit que le rapport B^*/F^* va être sous estimé et partant, l'insulinémie surestimée.

Elle est impossible par exemple dans les séparations par électrophorèse où les anticorps globuliniques humains et animaux migrent dans la même zone. C'est alors avec B que sont comptées les molécules d'insuline marquée liée aux anticorps humains et le rapport B^*/F^* étant ainsi surestimé, l'insulinémie est sous estimée.



Plusieurs auteurs (39,53) ont décrit les méthodes permettant de tourner cette difficulté et d'approcher l'insulinémie

vraie en dépit de la présence d'anticorps. Mais, outre le fait que les controverses ne sont pas éteintes entre eux et leurs résultats pas toujours concordants, ces méthodes compliquent encore le dosage radio-immunologique.

Ainsi, l'exploration de la cinétique insulinique chez le diabétique traité porteur de nombreux anticorps circulants, oblige à superposer à une conception théorique mal systématisée, des dosages extrêmement délicats et grevés d'erreurs importantes.

-:-:-:-

Toujours dans le domaine immunologique il est intéressant de suivre les travaux relatés dans les récentes publications concernant les auto-anticorps décelés chez les diabétiques insulino dépendants et dirigés principalement contre la thyroïde, l'estomac et la surrénale (22,46).

Ces auto-anticorps statistiquement nettement plus abondants dans un lot de diabétiques (et spécialement dans le sexe féminin) par rapport à une population normale posent le problème d'une éventuelle origine immunologique du diabète de l'enfant et de l'adolescent. Ils constituent une différence supplémentaire entre ce type de diabète et le diabète "gras" dans lequel leur fréquence et leur taux sont normaux.

CONCLUSIONS

=====

En dix ans les dosages radio-immunologiques ont bouleversé l'endocrinologie traditionnelle. Dans le domaine particulier du diabète ils ont détrôné les anciennes méthodes de dosage biologique de l'insuline apportant à la fois simplification, sensibilité et précision. En outre, ils ont offert de nouvelles possibilités d'aborder la biosynthèse, le mode d'action, le métabolisme et la régulation normale ou pathologiques de cette hormone.

La première partie de cette thèse est consacrée à un rappel synthétique de la physiologie de l'insuline telle qu'on peut l'envisager logiquement bien qu'incomplètement encore en 1971.

Dans la seconde partie nous nous proposons de préciser un point particulier de la physio-pathologie de l'insuline : la réactivité pancréatique endocrine dans la phase initiale du diabète de l'enfant et de l'adolescent.

Si l'épreuve d'hyperglycémie provoquée (H.G.P.) per os nous semble encore la meilleure façon d'aborder ce problème, ce ne peut être qu'à condition :

- 1°) De standardiser enfin cette épreuve ;
- 2°) De posséder des définitions statistiques de la normalité et de l'anormalité ;
- 3°) D'interpréter cette dernière en fonction de la phy-

siologie complexe de la glycorégulation qui ne saurait être ramenée à une loi mathématique simple permettant de séparer d'autorité la population en diabétiques et non diabétiques.

4°) De coupler cette épreuve à des dosages d'insulinémie plasmatique satisfaisant eux aussi aux trois premières conditions.

Ces exigences logiques nous ont conduit à rappeler les principes de l'H.G.P. et du dosage radio-immunologique de l'insuline, à présenter les normes précédemment établies dans le laboratoire, à savoir pour l'enfant normal :

Glycémie et insulinémie chez l'enfant normal au cours de l'épreuve d'H.G.P. par voie orale

	Age	0 min.	30 min.	60 min.	120 min.	180 min.
Glycémie mg/100 ml						
m	3 à 15	78	120	116	88	70
$\pm$ S.E.M.		$\pm$ 1.2	$\pm$ 2.0	$\pm$ 2.0	$\pm$ 1.6	$\pm$ 1.2
3è et 97è percentiles		50-110	70-185	62-185	44-135	31-112
Insulinémie μ U/ml						
m	8 à 16	9.2	51	36.2	19.2	
$\pm$ S.E.M.		$\pm$ 3.4	$\pm$ 15.0	$\pm$ 10.3	$\pm$ 9.0	

avant d'aborder le commentaire des 53 épreuves d'H.G.P. + insuli-

némie pratiquées chez 45 enfants au cours de la phase d'installation de leur diabète.

Les résultats peuvent se résumer ainsi :

Chez l'enfant diabétique, au cours de l'installation de la maladie, la réponse langerhansienne est dans tous les cas diminuée ou nulle :

- en général nulle ou parfois très faible dans les cas d'acido cétose ;

- nulle ou très sensiblement abaissée dans les cétooses modérées avec conservation de l'état général ;

- abaissée mais jamais nulle en l'absence de cétose.

La courbe de l'insulinémie en fonction du temps sous charge en glucose semble pouvoir avoir trois profils différents :

- une absence totale d'élévation en dépit de la montée parfois considérable de la glycémie : plateau à 0 ou au voisinage de 0 ;

- une insulinémie initiale relativement conservée mais s'effondrant en cours d'épreuve malgré l'élévation persistante de la glycémie ;

- une insulinémie initiale basse s'élevant trop lentement au long de l'épreuve sans jamais atteindre des chiffres normaux même après plusieurs heures.

Enfin répétons-le, jamais nous n'avons observé de courbe d'insulinémie élevée ou seulement normale. Nous sommes en présence d'une endocrinopathie de carence primitive.

Ces résultats amènent dans la troisième partie quelques réflexions sur :

- le concept nosologique de diabète : une phase initiale d'hyperinsulinisme dans le diabète infantile aurait conservé une certaine similitude biologique avec les diabètes non insulino-dépendants. Que reste-t-il de la "maladie diabétique" dont l'unicité est démentie par la biologie, l'hérédité, l'évolution et le traitement ?

- les variations des valeurs chiffrées de l'insulinémie en fonction de la méthode radio-immunologique employée ;

- les anticorps humains anti-insuline qui limitent l'emploi de la radio-immunologie, en faussent parfois les résultats ou du moins, en compliquent considérablement l'interprétation.

°

° °

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur H. LESTRADET

Professeur J. LOYGUE

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

- 1 - ARQUILLA E.R., OOMS H., MERSOLA K. : Immunological and Biological properties of Iodo-insulin labelled with one or less atoms of Iodine - J. Clin. Invest. (1968) 47 , 474-487
- 2 - ARQUILLA E.R., BROMER W.W. and MERCOLA D. : Immunology conformation and biological activity of Insulin - Diabetes (1969) 18 , 193-205
- 3 - BAKER L., KAYE R. , ROOT A.W. : The early partial remission of juvenile diabetes mellitus - J. Pediat. (1967) 71 , 825-831
- 4 - BAUM David, DILLARD David H. and PORTE Jr. Daniel : Inhibition of insulin release in infants undergoing deep hypothermic cardiovascular surgery - New Eng. J. Med. (1969) 279 , 1309-1314
- 5 - BISHOP J.S. , STEELE R. , ALTSZULER N. , DUM A. , BJERKNES C. and DE BADO R.C. : Effects of insulin on liver glycogen synthesis and breakdown in the dog - Amer. J. Physiol (1965) 208 , 307-316
- 6 - BORNSTEIN J. : The insulin content of blood plasma - Diabetes (1953) 2 , 23-25
- 7 - BOYNS D.R., CROSSLEY J.N., ABRAMS M.E., JARRETT R.J. and KEEN H. : Oral glucose tolerance and related factors in a normal population sample. I Blood Sugar, plasma Insulin, glycerides, and cholesterol measurements and the effects of age and sex - Brit. Med. J. (1969) 1 , 589-656

- 8 - Brookhaven symposium on insulin - Amer. J. Med. (1966) 40 ,
651-772
- 9 - BRUMFELT K., HANSEN B.A. and NIELSEN J.H. : Binding of Zinc to
insulin and some insulin derivatives studied by paper electro-
phoresis - Acta Endoc. (1969) 61 , 651-576
- 10 - BRUSH J.M. : Initial stabilisation of the diabetic child. -
Amer. J. Dis. Child. (1944) 67 , 429-444
- 11 - BUSE Maria G., JOHNSON Allen H., KUPERNIC Denis and BUSE John :
Effect of alpha adrenergic blockade on insulin secretion in
man - Metabolism (1970) 19 , 219-225
- 12 - CARLSTRÖM Sven and INGEMANSON Carl-Asel : Juvenile Diabetes
with long standing remission - Diabetologia (1967) 3 , 465-467
- 13 - CHAMBERLAIN M.J. and STIMMLER L. : The renal handling of Insu-
lin - J. Clin. Invest. (1967) 46 , 911-919
- 14 - CHANCE G.W., THEODORIDES and WILLIAMS J. : Plasma Insulin and
G.H. levels in children with Newly diagnosed Diabetes Mellitus -
(British Diabetes Association Anturum Meeting -1968-) Diabeto-
logia (1969) 5 , 201-206
- 15 - CHANCE R.E., ELLIS R.M. and BROMER W.W. : Porcine proinsulin cha-
racterization and amino acid sequence - Science (1968) 161 ,
165-167

- 16 - CHISOLM D.J., YOUNG J.D. and LAZARUS L. : The gastro intestinal stimulus to insulin release - J. Clin. Invest. (1969) 48 , 1453-1460
- 17 - CHIUMELLO G., DEL GUERICO M.J., CARNELUTTI M., BIDONE G. : Etude de la fonction beta-pancréatique dans l'obésité essentielle de l'enfant - Helv. paediat. Acta (1968) 23 , 45-54
- 18 - CHIUMELLO G., DELGUERICO M.J., BIDONE G. : Le diabète chimique ou préclinique à l'âge infantile - Helv. paediat. Acta (1968) 23 , 211-217
- 19 - CONSTAM G.R. : Zur Spätprognose des Diabetes mellitus - Helv. Med. Acta (1965) 32 , 287-306
- 20 - CHRISTIAENSEN A.H. : A new method for determination of Insulin Binding immunoglobulins in insulin treated diabetic patients - Horm. metab. Res. (1970) 2 , 187-188
- 21 - DE BELLE R., BELMONTE M.B., COLLE E. : Effect of intravenous tolbutamide in juvenile diabetes mellitus - Diabetes (1967) 16, 215-218
- 22 - DECKERT T. : Auto-immunological aspects of Diabetes mellitus - Acta Med. Scand. (1967) Suppl. 476 , 29-41
- 23 - DECKERT T. and GRUNDAHL E. : The antigenicity of Pig Insulin - Diabetologia (1970) 6 , 19-20

- 24 - DESCHAMPS I., HEILBRONNER J., LESTRADET H., CANIVET J. : Les variations de l'Insuline chez le sujet normal au cours du Nycthémère - Ann. Endoc. (1969) 30 , N° 4, 589-594
- 25 - DESCHAMPS Pierre : Etude statique et dynamique de l'Insulinémie chez l'enfant diabétique non traité (à propos de 22 cas) - Thèse : Marseille 1970
- 26 - DEVLIN J.G., O'DONOVAN D.K. : Preferential Beef/Pork insulin binding capacity - Diabetes (1968) 15 , 790-797
- 27 - DRASH A., FIELD J.B., GARCES L.Y., KENNY F.M., MINTZ D., VAZQUEZ A.M. : Endogenous insulin and growth hormone response in children with newly diagnosed diabetes mellitus - Pediat. Res. (1968) 2 , 94-102
- 28 - EHRLICH R.M., BAMBERS G. : Immunologic assay of insulin in plasma of children - Diabetes (1964) 13 , 177-181
- 29 - EXTON J.H. and al. : The hormonal control of hepatic glyconéogenesis - Recent progress in hormone research vol. 26 (1970) Academic Press
- 30 - FIELD J.B. : Chronic insulin resistance - Acta diabet. lat. (1970) 7 , 220-242
- 31 - FROMM David : Insulin and Intestinal Sugar Absorption - The ann. J. Clin. Nut. (1969) 22 , N° 3, 311-314

- 32 - GALTON D.J. and WILSON J.P.D. : Defect in glucose utilisation in adipose tissue of patients with maturity onset diabetes - Brit. Med. J. (1969) 1 , 616-617
- 33 - GALTON D.J. and WILSON J.P.D. : Glycolytic enzymes in adipose tissue of adult diabetics - Brit. Med. J. (1970) 3 , 444-445
- 34 - GENUTH Saul M. : Clinical Remission in Diabetes Mellitus. Studies of Insulin Secretion - Diabetes (1970) 19 , 116-121
- 35 - GEPTS W. : Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus - Diabetes (1965) 14 , 619-633
- 36 - GLINSMANN W.H. and MORTIMORE G.H. : Influence of Glucagon and 3'5' AMP on insulin responsiveness of the perfused Rat liver - Amer. J. Physiol (1968) 215 , 553-559
- 37 - GRANT D.B. : Serum-insulin levels in children during glucose tolerance tests - Acta paediat. scand. (1968) 57 , 297-299
- 38 - GUTHRIE R.A., MURTHY D.Y.N., WOMACK W.N., ENGLAND J.D. and JACKSON R.L. : Insulin reserve of children with overt diabetes mellitus after initial stabilization - Diabetes (1968) 17, Suppl. 1, 326
- 39 - HEDING L.G. and NIELSON A.V. : Determination of Free and Antibody-bound I.R.I. in Serum from Insulin treated Diabetic Patients - Excerpta. Medica. International. Congress Series (1967) 140 , 114

- 40 - HERNANDEZ A., ZORRILLA E., GERSHERBG H. : Serum-insulin in remission of juvenile diabetes - Lancet (1968) II , 223
- 41 - HOWELL S.L. and TAYLOR K.W. : Secretion of newly synthesized insulin in vitro - Biochem. J. (1967) 102 , 922-927
- 42 - HUMBEL R.E. : Biosynthesis of the two chains of Insulin - Proc. Natu. Acad. Sci. (1965) 53 , 853
- 43 - ILLIG R., PRADER A. : Remission of juvenile diabetes - Lancet (1968) II , 1190
- 44 - HURN B.A.L., FARRANT P.C., YOUNG B.A. and al. : Insulin-binding antibody and hormone dosage in non resistant diabetes - Postgrad. Med. J. (1969) 45 , Suppl., 819-824
- 45 - Insulin and Proinsulin : Relations and implications : Editorial J. Amer. Med. Ass. (20 janv. 1969) 207 , N° 3 , 552-553
- 46 - IRVINE W.J., CLARKE B.F., SCARTH L. and al. : Thyroid and Gastric auto-immunity in patients with diabetes mellitus - Lancet (1970) 2 , N° 7665 , 163-168
- 47 - JEAN R., BONNET H., ORSETTI C., MOREL G., DAIGREMONT J., CASTEL J. : Insulinémie chez l'enfant normal et l'enfant diabétique non traité - Rev. franç. Pédiat. (1968) 4 , 83-96
- 48 - JEFFERSON L.S., EXTON J.H., BUTCHER R.W., SUTHERLAND E.W. and PARK C.R. :

- 49 - JOHANSEN K., LUNDBAEK K. : Plasma insulin in mild juvenile diabetes - Lancet (1967) I , 1257-1259
- 50 - JOHANSEN K., ORSKOV H. : Plasma insulin during remission in juvenile diabetes mellitus - Brit. med. J. (1969) I , 676-678
- 51 - JOFFE B.I., VINK A.I. and JACKSON W.P.U. : Insulin Reserve in Elderly subjects - Lancet (1969) I , 1292-1293
- 52 - JØRGENSEN K.R. : Evaluation of the double radio-immunoassay of insulin and the determination of insulin in plasma and urine in normal subjects - Acta Endoc. 60 , N° 2 , 327-351
- 53 - KARAM J.H., LEVIN S.R., LECHARNY B., GRODSKY G.M., FORSHAM P.H.: Circulating Insulin levels in insulin treated Diabetics - Diabetes (1969) 18 , 361-362
- 54 - KEATING F. Raymond, JONES James D., ELVEBACK Lila R. and RANDALL Raymond V. : The relation of age and sex to distribution of values in healthy adults of serum calcium, inorganic phosphorus, magnesium alkaline phosphatase, total protein, albumin and blood urea - J. Lab. and Clin. Med. (1969) 73 , 825-834
- 55 - KEMMLER W., CLARK J.L. and STEINER D.F. : Studies on the cellular mechanism of transformation of Proinsulin to Insulin - Diabetes (1970) 19 , Suppl. 1 , 358
- 56 - KERP L., KASEMIR H., KIELING F. and STEINHILBER S. : Localisation of antibody-binding sites on insulin molecules - Int. Arch. Allergy (1969) 36 , 143-151

- 57 - KLEIN R., MARKS J., MIRSKY J.A. : Insulin-producing capacity of the pancreas of children with diabetes mellitus - Pediatrics (1958) 22 , 289-296
- 58 - KOSATA K., MIZUNO Y., OGATA Y. and KAZUYA N. : Studies of glucose metabolism immediately following total pancreatectomy - Diabetes (1966) 15 , 179-182
- 59 - LACY Paul E. : Beta-cell secretion from the Standpoint of a pathobiologist - Diabetes (1970) 19 , 895-905
- 60 - LAZAROVICI A.M., LABRAM C., DALLE J. et LESTRADET H. : Rôle de l'âge dans l'interprétation de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale - Presse méd. (1969) 77 , 2143-2144
- 61 - LAZARUS N.R., TANESE T., GUTMAN R. and RECANT L. : Synthesis and release of proinsulin and insulin by human insulinoma tissue - J. Clin. Endoc. (1970) 30 , 273-281
- 62 - LEONARDS J.R., LANDAU B.R., CRAIG J.W., MARTIN F.I.R., MILLER M. and BARRY F.M. : Regulation of blood glucose concentration : hepatic action of insulin - Amer. J. Physiol (1961) 201 , 47
- 63 - LESTRADET H. : Le diabète ou les diabètes sucrés - Presse méd. (1966) 74 , 99-103
- 64 - LESTRADET H., DESCHAMPS I., BILLAUD L. : L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie buccale chez l'enfant de 3 mois à 15 ans - Arch. franç. Pédiat. (1967) 24 , 801-814

- 65 - LESTRADET H., TICHET J., LUDWICZAK H. et DESCHAMPS I. : L'insulinémie dans la période d'installation du diabète infantile et juvénile - Diabetologia (1970) 6 , 90-97
- 66 - LESTRADET H., LABRAM Cl. et ALCALAY D. : Diabète du soir : espoir ! ou l'importance de l'horaire dans l'interprétation d'une courbe d'hyperglycémie provoquée - La Presse Médicale (1970) 78 , 1481-1482
- 67 - LOGOTHETOPOULOS J., KRAICER J. and BEST C.H. : Granulation and reactive zinc in the cell of the islets of Langerhans. Effect of prolonged insulin treatment - Diabetes (1961) 10 , 367-374
- 68 - MASKE H. : Interaction between insulin and zinc in the islets of Langerhans - Diabetes (1957) 6 , 335-341
- 69 - MENAHAN L.A. and WIELAND O. : Interactions of Glucagon and Insulin on the Metabolism of Perfused Livers from Fasted Rats - European J. Biochem. (1969) 9 , 55-62
- 70 - MILNER R.D.G. and HALES C.N. : The sodium pump and insulin secretion - Biochem. Biophys. Acta (1967) 135 , 375-377
- 71 - MIRSKY I.A. and BROH-KAHN R.H. : The inactivation of Insulin by tissue extracts. I The Distribution and properties of Insulin inactivating extracts (insulinase) - Arch. Biochem. (1969) 20 , 1-9

- 72 - MURTHY D.Y.M., GUTHRIE R.A., WOMACK W.N. : Progressive decrease in insulin reserve in children with chemical diabetes - J. Pédiat. (1968) 72 , 567-568
- 73 - NELSON N. : A photometric adaptation of the Somogyi Method for the determination of glucose - J. biol. Chem. (1944) 153 , 375-380
- 74 - OGILVIE R. : The endocrine pancreas in human and experimental diabetes - Ciba. Found. Coll. Endocr. (1964) 15 , 49-74
- 75 - O'SULLIVAN J.B. and CLARE M. : Serum insulin levels retested during diabetic remission - Diabetes (1968) 17 , Suppl. 1, 337
- 76 - O'SULLIVAN J.G. and MAHAN C. : Relationship of age to diagnostic blood glucose levels - Diabetes (1969) 18 , Suppl. 1, 332-333 (Abstract)
- 77 - ORSKOV H., CHRISTENSEN N.J. : Plasma disappearance rate of injected human insulin in juvenile diabetic, maturity onset diabetic and non diabetic subjects - Diabetes (1969) 18 , 653
- 78 - PARKER M.L., PILDES R.S., KUEN-LAN-CHAO, CORNBLATH M., KIPNIS D.M. : Juvenile diabetes mellitus, a deficiency in insulin - Diabetes (1968) 17 , 27-32
- 79 - PEARSON M.J. and MARTIN F.I.R. : The separation of total plasma insulin from binding proteins using gel filtration : Its application to the measurement of Rate of Insulin Disappearance - Diabetologia (1970) 6 , 581-585

- 80 - PORTE D. Jr., GRABER A.L., KUZUYA T. and WILLIAMS R.H. : Effect of epinephrine on I.R.F. levels in man - J. Clin. Invest. (1966) 45 , 228-236
- 81 - PORTE D. Jr. and WILLIAMS R.H. : Inhibition of insulin by norepinephrine in man - Science (1966) 152 , 1248-1250
- 82 - RABKIN Ralph and COLNELL John A. : The renal uptake and excretion of insulin in the dog - J. lab. and clin. Med. (1969) 73 , 893-900
- 83 - ROMANI J.D. : Le prédiabète - Cah. du Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris (1967) 8 , 41-53
- 84 - RUBENSTEIN A.H., CHO S. and STEINER D.F. : Evidence for proinsulin in human urine and serum - Lancet (1968) I , 1353-1355
- 85 - RUBENSTEIN Arthur H., WELBOURNE W. Porter, MAKO Mary, MELANI Franco and STEINER Donald F. : Comparative Immunology of Bovine, Porcine and Human Proinsulin and C Peptides - Diabetes (1970) 19 , N° 8 , 546-553
- 86 - SADAYOSHI YOKOF, OSAMU AOJI, ZINKEN MATSUMO and HIDEO YOSHIDA : Electron microscopic histochemistry of heavy metal in islets of Langerhans rabbits - Diabetologia (1969) 5 , N° 3 , 137-142
- 87 - SAMAAAN Naguib A. and STONE Daniel B; : Evidence of inhibition release and peripheral block of insulin action by diazoxide in man - Proceedings of the Central Society for Clinical Research -

Forty first Annual Meeting (Chicago 1968) in : J. lab. and
Clin. Med. (1969) 72 , 985-1028

- 88 - SANGER F. : Chemistry of Insulin - Brit. M. Bull. (1960) 16 ,
183-188
- 89 - SHAW W.N. and CHANCE R.E. : Effect of Porcine Proinsulin in vi-
tro on adipose tissue and diaphragm of the Normal Rat - Dia-
betes (1968) 17 , 737-745
- 90 - SIMPSON R.G., BENETT L.L., GRODSKY G.M., KARAM J.H., FORSHAM
P.H. : Stimulation of insulin release by glucagon in non-insu-
lin-dependent diabetes - Metabolism (1966) 15 , 1046-1049
- 91 - SPELACCY W.N., BUHI N.C., SPELACCY C.E., MOSES L.C. and GOLD-
ZIEHER J.W. : Carbohydrate studies in long term users of oral
contraception - Diabetes (1968) 17 , Suppl. 1 , 344-345
- 92 - STEINER D.F. and OYER P. : Biosynthesis of insulin and proba-
ble precursor of insulin by human islet cell adenoma - Proc.
Nat. Acad. Sc. (1967) 57 , 473-480
- 93 - STIMMLER L. : Disappearance of Immuno-reactive insulin in nor-
mal and adult onset diabetic subjects - Diabetes (1967) 16 ,
652-655
- 94 - VINK A. and JACKSON W.P.U. : Hyperglycemia in the elderly. Is
it diabetes ? - Diabetes (1968) 17 , Suppl. 1 , 348

- 95 - WILLIAMS R.H. and ENSINCK W. : Secretion, fates and actions of insulin - Diabetes (1966) 15 , 623-654
- 96 - WOHLTMANN H.J., WESLEY M.E., JOHANSON A.J., AREVALO G.R. : Measurements of serum insulin, glucose and free fatty acids (FFA) in response to intravenous tolbutamide in normal children compared with chemically diabetic and frankly diabetic children - J. Pediat. (1966) 68 , 847-848
- 97 - WOHLTMANN H.J. and NARAHARA H.T. : Inhability of anti-insulin serum to neutralize insulin after the Hormone has become to bound to muscle - Biochim. Biophys. Acta (1967) 135 , 173-175
- 98 - WRENSHALL G.A., BOGOCH A., RITCHIE R.C. : Extractable insulin of pancreas - Diabetes (1952) 1 , 87-107
- 99 - YALOW R.S., BERSON S.A. : Immunoassay of endogenous plasma insulin in man - J. clin. Invest. (1960) 39 , 1157-1175

o

o o

